

Postoperative Radiotherapie bei Patienten mit nichtkleinzelligen Bronchialkarzinomen

Eine retrospektive Analyse von Prognosefaktoren und
Nebenwirkungen

Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades

doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt dem Rat der Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Schiller-Universität Jena

von Mandy Jacob

geboren am 07.12.1976 in Naumburg

Gutachter:

1. Prof. Dr. Wendt, Jena
2. Prof. Dr. Kroegel, Jena
3. PD Dr. Presselt, Bad Berka

Tag der öffentlichen Verteidigung: 28.07.2003

Abkürzungsverzeichnis

ADT	Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren
AJCC	American Joint Committee on Cancer
Ca	Karzinom
Co	Kobalt
CEA	Carcinoembryonales Antigen
CHART	Continuous Hyperfraktionated Accelerated Radiotherapy
CHARTWEL	Continuous Hyperfraktionated Accelerated Radiotherapy Weekend Left
CT	Computertomographie
CTC	Common Toxicity Criteria
CTV	Clinical Target Volume
EORTC	European Organization for Research and Treatment of Cancer
FEV1	forcierte Einsekundenkapazität
FSU	Friedrich-Schiller-Universität
Gy	Gray
Hb	Hämoglobin
LCSG	Lung Cancer Study Group
Linac	Linearbeschleuniger

m	männlich
MeV	Megaelektronenvolt
MTS	Metastasen
NSCLC	Non-small Cell Lung Cancer
NSE	Neuronenspezifische Enolase
OP	Operation
PE	Plattenepithel
PORT	Postoperative Radiation Therapy
postop.	postoperativ
PTV	Planning Target Volume
RT	Radiotherapie
RTOG	Radiation Therapy Oncology Group
SCC	Squamous Cell Carcinoma Antigen
SCLC	Small Cell Lung Cancer
TD	Toleranzdosis
TPA	Tissue Polypeptide Antigen
ÜLR	Überlebensrate
ÜLZ	Überlebenszeit
UICC	Union Internationale Contre le Cancer
vs.	versus
w	weiblich
WHO	World Health Organization

Inhaltsverzeichnis

1.	Einführung	1
1.1.	Allgemeines	1
1.2.	Epidemiologie und Ätiologie	1
1.3.	Histologie und Pathogenese	3
1.4.	TNM-Klassifikation und Stadieneinteilung	5
1.5.	Symptome und Diagnostik	8
1.6.	Prätherapeutische Prognosefaktoren	10

1.7.	Therapie des nichtkleinzelligen Bronchialkarzinoms	11
1.7.1.	Chirurgische Therapie	11
	Operabilität	11
	Operationsverfahren	13
1.7.2.	Strahlentherapie	14
	Indikationen	14
	Kritische Organe	18
	Zielvolumen	19
	Bestrahlungsplanung	19
	Bestrahlungstechnik und Dosierung	20
1.7.3.	Chemotherapie	22
1.7.4.	Stadiengerechte Therapie	23
	Stadium I A und I B	23
	Stadium II A und II B	24
	Stadium III A	24
	Stadium III B	24
	Stadium IV	25
2.	Zielstellung	26
3.	Material und Methoden	
3.1.	Datenerfassung	27
3.2.	Charakterisierung des Patientenkollektives	27
3.2.1.	Alters- und Geschlechtsverteilung	27
3.2.2.	Komorbidität	28
3.2.3.	Symptome	29
3.2.4.	Diagnostik	30
3.2.5.	UICC-Tumorstadium und TNM-Klassifikation	31
3.2.6.	Tumorhistologie	32
3.2.7.	Operation	34
3.2.8.	Strahlentherapie	36
3.2.9.	Akute Nebenwirkungen	37
3.2.10.	Nachsorgeuntersuchungen	39

3.2.11. Zusammenfassung der Patienteneigenschaften	40
4. Ergebnisse	
4.1. Überlebenszeitanalysen	41
4.1.1. Gesamtüberleben und tumorspezifisches Überleben	41
4.1.2. Lokalrezidivfreies Überleben	42
4.1.3. Fernmetastasenfreies Überleben	43
4.1.4. Ereignisfreies Überleben	45
4.1.5. Gesamtüberleben in Abhängigkeit von patientenbedingten Faktoren	45
Alter	45
Symptomatik	46
4.1.6. Überleben in Abhängigkeit von tumorbedingten Faktoren	47
T-Stadium	47
N-Stadium	47
UICC-Tumorstadium	48
Tumorhistologie	49
Grading	50
4.1.7. Überleben in Abhängigkeit von operationsbedingten Faktoren	51
Operationsverfahren	51
Resektionsstatus	54
4.1.8. Überleben in Abhängigkeit von strahlentherapiebedingten Faktoren	56
Gesamtdosis	56
Strahlenquelle	57
Zeitdauer zwischen Operation und Strahlentherapie	59
4.1.9. Gesamtüberleben in Abhängigkeit von Laborparametern	60
Tumormarker	60
Hämoglobin	63
4.2. Akute Nebenwirkungen der Strahlentherapie	
4.2.1. Gesamtes Patientenkollektiv	64
Lunge	64
Gastrointestinaltrakt	64
Haut	64

4.2.2. Nebenwirkungen in Abhängigkeit von der Strahlenquelle	65
Lunge	65
Gastrointestinaltrakt	
66	
Haut	66
4.2.3. Nebenwirkungen in Abhängigkeit von der Gesamtdosis	67
4.2.4. Nebenwirkungen in Abhängigkeit von der Größe des Bestrahlungsfeldes	68
Lunge	68
Gastrointestinaltrakt	68
Haut	69
4.2.5. Einfluss der Strahlentherapie auf die Lungenfunktion	70

5. Diskussion

5.1. Beurteilung des Patientenkollektives	71
5.1.1. Alters- und Geschlechtsverteilung	71
5.1.2. Histologie	71
5.2. Beurteilung der Überlebenszeitanalysen	72
5.2.1. Gesamtüberleben und tumorspezifisches Überleben	72
72	
5.2.2. Lokalrezidiv	73
5.2.3. Fernmetastasen	74
5.2.4. Ereignisfreies Überleben	75
5.2.5. Überleben in Abhängigkeit von patientenbedingten Faktoren	
Alter	75
Prädiagnostische Symptomatik	76
5.2.6. Überleben in Abhängigkeit von tumorbedingten Faktoren	76
T-Stadium	76
N-Stadium	77
UICC-Tumorstadium	81
Histologie	82
Grading	83
5.2.7. Überleben in Abhängigkeit von operationsbedingten Faktoren	84
Operationsverfahren	84
Resektionsstatus	85

5.2.8.	Überleben in Abhängigkeit von strahlentherapiebedingten Faktoren	85
	Gesamtdosis	85
	Strahlenquelle	86
	Zeitdauer zwischen Operation und Strahlentherapie	86
5.2.9.	Überleben in Abhängigkeit von Laborparametern	87
	Tumormarker	87
	Hämoglobin	90
5.3.	Beurteilung der Nebenwirkungen	
5.3.1.	Lunge	91
5.3.2.	Gastrointestinaltrakt	92
5.3.3.	Haut	92
5.3.4.	Nervensystem	93
5.3.5.	Nebenwirkungen in Abhängigkeit von der Strahlenquelle	94
5.3.6.	Nebenwirkungen in Abhängigkeit von der Gesamtdosis	95
5.3.7.	Nebenwirkungen in Abhängigkeit vom Bestrahlungsfeld	95
5.3.8.	Einfluss der Strahlentherapie auf die Lungenfunktion	96
6.	Schlussfolgerung	97
7.	Literaturverzeichnis	98
8.	Tabellenverzeichnis	124
9.	Abbildungsverzeichnis	126

Zusammenfassung

Einführung: Während bei Patienten mit nichtkleinzelligen Bronchialkarzinomen die Indikation zur postoperativen Radiotherapie bei inkompletter Tumorresektion allgemein anerkannt ist, bleibt ihre Bedeutung bei vollständiger Entfernung des Primärtumors und Infiltration der hilären oder mediastinalen Lymphknoten bisher unklar. So zeigte sich in der 1998 veröffentlichten Metaanalyse der Postoperative Radiation Therapie (PORT) Meta-Analysis Trialists Group, welche die Daten von 2128 Patienten aus neun randomisierten Studien nochmals auswertete, überraschenderweise bei den mittels postoperativer

Strahlentherapie behandelten Patienten mit 48 % vs. 55 % eine signifikant geringere 2-Jahresüberlebensrate als bei den Patienten der Vergleichsgruppe.

Ziel dieser retrospektiven Studie war einerseits die Auswertung der Überlebenszeiten nach postoperativer Radiotherapie und die Überprüfung möglicher patienten-, tumor- und strahlentherapiebedingter Prognosefaktoren. Zur Qualitätssicherung sollte andererseits die Akuttoxizität der Radiatio analysiert werden.

Material und Methoden: In der Abteilung für Strahlentherapie der FSU Jena erhielten im Zeitraum von 1/1992 bis 12/1999 82 Patienten (davon 80 Patienten auswertbar) mit NSCLC der Stadien I bis III unter kurativer Zielsetzung eine postoperative Radiotherapie. Die mediane Nachbeobachtungszeit betrug 5.4 Jahre (2.0 bis 9.5 Jahre). 27 Patienten wurden mittels Kobalt 60 und 52 Patienten mittels Linearbeschleuniger (15 MeV) in 3- bis 4-Feldertechnik bestrahlt. Bei einer täglichen Einzeldosis von 1.5 bis 2.0 Gy wurde eine Gesamtdosis von 45/46 Gy bei 26 Patienten, und 50 Gy bei 55 Patienten appliziert. Der Zeitabstand von der Operation bis zum Beginn der Radiatio betrug im Median 60 Tage.

Ergebnisse: Die Gesamtüberlebensrate betrug 68.3 % nach einem, 39.7 % nach drei und 34.8 % nach fünf Jahren. Dabei wiesen die Patienten verschiedener N-Stadien mit 42.2 % (N0), 43.6 % (N1) und 41.3 % (N2) nahezu identische 5-Jahresüberlebensraten auf. Innerhalb des Beobachtungszeitraumes wurden bei 36.2 % der Patienten ein Lokalrezidiv, und bei 40 % Fernmetastasen diagnostiziert. Daraus ergeben sich 5-Jahresraten von 58.7 % für das lokalrezidivfreie, 58.1 % für das fernmetastasenfreie und 38.4 % für das ereignisfreie Überleben.

Bei der Überprüfung verschiedener Prognosefaktoren war eine signifikante Abhängigkeit der Gesamtüberlebenszeit vom T-Stadium, dem histologischen Differenzierungsgrad (G2 vs. G3), sowie den postoperativ bestimmten Tumormarkern CEA, CYFRA 21-1 und TPA nachweisbar.

18 % der Patienten wiesen klinische Symptome einer Pneumonitis auf, bei 5 % waren lediglich röntgenologische Pneumonitiszeichen nachweisbar. Es zeigte sich weiterhin eine Korrelation der Häufigkeit akuter Nebenwirkungen mit der Größe des anterioren Bestrahlungsfeldes, sowie ein vermehrtes Auftreten akuter Hautreaktionen in der Gruppe der mittels Kobalt 60 bestrahlten Patienten.

Schlussfolgerung: Patienten mit vor Beginn der Radiatio (im Median 60 Tage postoperativ) erhöhtem Serumspiegel der Tumormarker CEA, CYFRA 21-1 und TPA, oder einem histologischen Differenzierungsgrad G3 scheinen eine deutlich schlechtere Langzeitprognose aufzuweisen, als Patienten mit ähnlichem Risikoprofil und normalen Tumormarkerspiegeln oder dem Differenzierungsgrad G2. Die nahezu identischen 5-Jahresüberlebensraten der Patienten mit dem Lymphknotenstatus N0, N1 und N2 können auf eine prognoseverbessernde Wirkung der postoperativen Radiatio hinweisen. Diese Beobachtungen sollten daher im Rahmen prospektiver Studien mit größeren Patientenzahlen validiert werden.

1. Einführung

1.1. Allgemeines

Das vor 80 Jahren noch fast unbekannte Bronchialkarzinom ist derzeit der häufigste maligne Tumor weltweit [143, 181]. Während 1913 weltweit genau 373 Fälle dieses „sehr seltenen Tumors“ beschrieben wurden, starben 1993 bereits 400.000 Menschen aufgrund dieser Erkrankung [192].

Trotz internationaler Bemühungen bezüglich der Weiterentwicklung von Diagnostik- und Therapieverfahren hat sich die Prognose des Bronchialkarzinoms nur minimal verbessert. Dies lässt sich vor allem durch das Fehlen von Frühsymptomen begründen. So befinden sich bei Diagnosestellung nur etwa 30 % der Patienten in einem durch Operation heilbarem Stadium. Wohl deshalb stieg die 5-Jahres-Überlebensrate innerhalb der letzten 20 Jahre nur wenig auf derzeit 13 % an [173].

1.2. Epidemiologie und Ätiologie

Das Bronchialkarzinom ist in Deutschland und den USA bei Männern nach dem Prostatakarzinom der zweithäufigste, und bei Frauen nach dem Mammakarzinom und dem Kolonkarzinom der dritthäufigste maligne Tumor. Eingeteilt nach ihrer Mortalität steht das Bronchialkarzinom inzwischen jedoch bei beiden Geschlechtern an erster Stelle [3, 113].

Während die Inzidenz dieses Malignoms bei der männlichen Bevölkerung seit etwa 20 Jahren nahezu konstant bleibt, wird bei den Frauen eine jährliche Zuwachsrate von etwa 3 % beobachtet [3]. So steigt die Gesamtinzidenz weiterhin an, und liegt zur Zeit bei etwa 50 / 100.000, dies entspricht ca. 50.000 Neuerkrankungen pro Jahr in Deutschland [3, 143, 113, 181]. Der Altersgipfel bei Diagnosestellung liegt zwischen dem 50. und 70. Lebensjahr

Das Zigarettenrauchen als Hauptrisikofaktor ist inzwischen allgemein anerkannt [43, 61, 164]. Das Erkrankungsrisiko gegenüber Nichtrauchern ist etwa auf das 30 bis 50fache erhöht. Auch das Passivrauchen über Jahre ist mit einem etwa eineinhalb- bis zweifach erhöhten Karzinomrisiko verbunden [43]. 95 % aller Patienten mit Bronchialkarzinomen sind Raucher [113]. Die Inzidenz des Bronchialkarzinoms korreliert eng mit der kumulativen Anzahl und der Dauer des Zigarettenkonsums, den sogenannten „pack years“ [43]. Klinisch manifestiert sich der Tumor im Durchschnitt 30 bis 40 Jahre nach Beginn des Zigarettenkonsums [113].

Andere umweltbedingte karzinogene Noxen haben dem gegenüber eine geringe Bedeutung, sie bewirken jedoch bei Rauchern eine Potenzierung des Erkrankungsrisikos. Hierzu gehören besonders die chronische Asbeststaubbelastung, radioaktive Strahlung im Radon- und Uranbergbau (Schneeberger Lungenkrebs), sowie Chrom-6-Verbindungen, Nickel, Arsen und Holzstaub [43, 164, 173].

Weitere nachgewiesene Risikofaktoren sind die diffuse Lungenfibrose und chronische entzündliche Atemwegserkrankungen, wie die chronisch obstruktive Bronchitis [43, 164], welche allerdings zu 90 % wiederum auf langjährigen Tabakkonsum zurückzuführen ist [113]. Als Ursache dafür wird die verminderte Reinigung des Bronchialepithels von karzinogenen Stoffen diskutiert [43]. Auch Narben im Bereich des Lungenparenchyms sind mit einem erhöhten Erkrankungsrisiko verbunden.

Aufgrund der erheblichen klinischen Varianz bei Patienten mit ähnlicher Karzinogenexposition, und aufgrund der Tatsache, dass ca. 90 % der Raucher nicht am Bronchialkarzinom erkranken, ist die Bedeutung einer genetischen Disposition sehr wahrscheinlich. In verschiedenen Studien konnte eine erhöhte Mutationsrate der Onkogene p 53, K-ras, myc, 3p, rb und p53 nachgewiesen werden [43, 60, 74, 95, 127, 172, 172, 198, 210].

Das individuelle Erkrankungsrisiko wird demzufolge durch das Zusammentreffen von exogener Karzinogenexposition und endogener genetischer Disposition bestimmt.

1.3. Histologie und Pathogenese

Das Bronchialkarzinom entsteht, wie auch andere maligne Tumoren, in einem mehrstufigem Prozess. Kanzerogene Noxen führen in Verbindung mit einer genetischen Disposition zunächst zur Metaplasie von Flimmerepithel zu Plattenepithel, und über die Stufen der Epitheldysplasie und des Carcinoma in situ zum manifesten Karzinom [43, 132].

Die Ausbreitung des Bronchialkarzinoms erfolgt durch lokales expansives und infiltrierendes Wachstum, sowie durch lymphogene und hämatogene Metastasierung.

Plattenepithelkarzinome zeigen bei Diagnosestellung überwiegend hiläre Lymphknotenmetastasen, hämatogene Metastasen sind zu diesem Zeitpunkt selten [61, 132]. Hingegen bestehen bei Adenokarzinomen, kleinzelligen und großzelligen Karzinomen bei Stellung der Diagnose häufig bereits hämatogene Absiedlungen. Besonders betroffen sind die Leber (35 – 40 %), Skelett (20 - 30 %), Nebennieren (20 – 30 %) und Gehirn (15 – 30 %) [61, 132, 189].

Folgende Wachstumsformen können unterschieden werden:

- **Zentrale und hilusnahe** Tumoren (70 – 80 %), welche oft erst in fortgeschrittenem Stadium diagnostiziert werden, und oft nicht mehr operabel sind. Die Lungenoberlappen sind häufiger betroffen, als die Lungenunterlappen. Es handelt sich meist um Plattenepithel- oder kleinzellige Karzinome [61, 132].
- **Periphere**, relativ scharf begrenzte Tumoren (20 – 30 %), welche radiologisch relativ frühzeitig erfassbar sind, und somit eine bessere Prognose haben.
Eine Sonderform bildet der im Bereich der Lungenspitzen gelegene Pancoasttumor, der bereits die Pleura durchbrochen hat. Durch Infiltration des Plexus brachialis kann er starke Schmerzen in der Schulter und im Arm hervorrufen [61, 132].

- **Diffus infiltrierende**, pneumonisch wachsende Tumoren, welche insgesamt sehr selten sind (ca. 3%). Meist handelt es sich Adenokarzinome vom bronchoalveolären Typ [61, 132].

Die in Tabelle 1 dargestellte histologische Einteilung der Bronchialkarzinome erfolgt nach der Klassifikation der WHO von 1977 [207].

Tabelle 1: Histologische Einteilung der Bronchialkarzinome

- | | |
|----|--|
| 1. | a Plattenepithelkarzinom
b Spindelzellkarzinom |
| 2. | Kleinzelliges Karzinom
a Haferzelltyp
b Intermediärzelltyp
c kombiniertes kleinzelliges Karzinom |
| 3. | Adenokarzinom
a azinäres Adenokarzinom
b papilläres Adenokarzinom
c bronchoalveoläres Karzinom
d solides Karzinom mit Schleimbildung |
| 4. | Großzelliges Karzinom
a riesenzelliges Karzinom
b klarzelliges Karzinom |
| 5. | Adenosquamöses Karzinom |
| 6. | Karzinoidtumoren |
| 7. | Bronchialdrüsenkarzinom
a adenoidzystisches Karzinom
b mukoepidermoides Karzinom |
| 8. | andere Karzinome |

Nachfolgend werden die häufigsten Histologietypen kurz charakterisiert:

Das durch das Vorhandensein von Hornperlen oder Interzellularbrücken gekennzeichnete **Plattenepithelkarzinom** ist mit 30 – 50 % insbesondere bei den männlichen Patienten der

häufigste histologische Tumortyp [61]. Die Tumorverdopplungszeit beträgt etwa 100 Tage [174]. In fortgeschrittenen Tumorstadien sind ausgedehnte Nekrosen typisch [53, 132, 173].

Adenokarzinome werden zunehmend häufiger diagnostiziert, und machen zur Zeit etwa 20 – 30 % der Bronchialkarzinome aus. Im Gegensatz zum Plattenepithelkarzinom und kleinzelligen Karzinom besteht keine strenge Assoziation zum Rauchen, wohl deshalb ist es der häufigste histologische Typ bei Nichtrauchern und Frauen [61]. Die Tumorverdopplungszeit der Adenokarzinome ist mit etwa 180 Tagen deutlich höher, als die der Plattenepithelkarzinome [174]. Sie zeigen besonders im Stadium I und II eine schlechtere Prognose als die Plattenepithelkarzinome, dies ist wahrscheinlich auf eine verstärkte Gefäßinvasion und die dadurch bedingte frühzeitige hämatogene Streuung zurückzuführen [53, 173].

Die zu den Tumoren des neuroendokrinen Systems zählenden **kleinzelligen Karzinome** finden sich bei 15 – 25 % der Patienten [61], und liegen zu 90 % zentral. Besonders häufig kommen sie bei starken Rauchern und Beschäftigten im Uranbergbau vor [164]. Klinisch sind sie durch schnelles Wachstum und gelegentlich durch paraneoplastische Syndrome infolge ektooper Hormonproduktion gekennzeichnet [53, 132, 173].

Die **großzelligen Karzinome** bilden etwa 5 – 15 % der Bronchialkarzinome [61]. Obwohl sie von der WHO als eigenständige Gruppe klassifiziert wurden [207], hat sich mittels immunhistochemischer Untersuchungen gezeigt, dass es sich zumeist um Varianten von Plattenepithel- oder Adenokarzinomen handelt [53, 132].

Aufgrund der unterschiedlichen Therapiestrategien werden die Bronchialkarzinome klinisch vereinfacht in kleinzellige Karzinome „SCLC“ (Small Cell Lung Cancer) und nichtkleinzellige Karzinome „NSCLC“ (Non Small Cell Lung Cancer) unterteilt.

Die vorliegende Arbeit bezieht sich ausschließlich auf die nichtkleinzelligen Bronchialkarzinome.

1.4. TNM-Klassifikation und Stadieneinteilung

Die Einteilung der nichtkleinzelligen Bronchialkarzinome erfolgt, wie für die meisten anderen Malignome auch, nach der TNM-Klassifikation [64]. Diese berücksichtigt die Größe und Ausbreitung des Primärtumors (T1 bis T4), das Vorliegen und die Lokalisation von Lymphknotenmetastasen (N0 bis N3) [130], sowie das Vorliegen von Fernmetastasen (M0 oder M1) [128, 129].

Abbildung 1 zeigt eine schematische Darstellung der pulmonalen Lymphknotenstationen, sowie deren - der aktuellen UICC-Klassifikation entsprechende - Zuordnung zu den Stadien N1 bis N3.

Abbildung 1: Lymphknotenstationen (nach UICC 1997) [173]

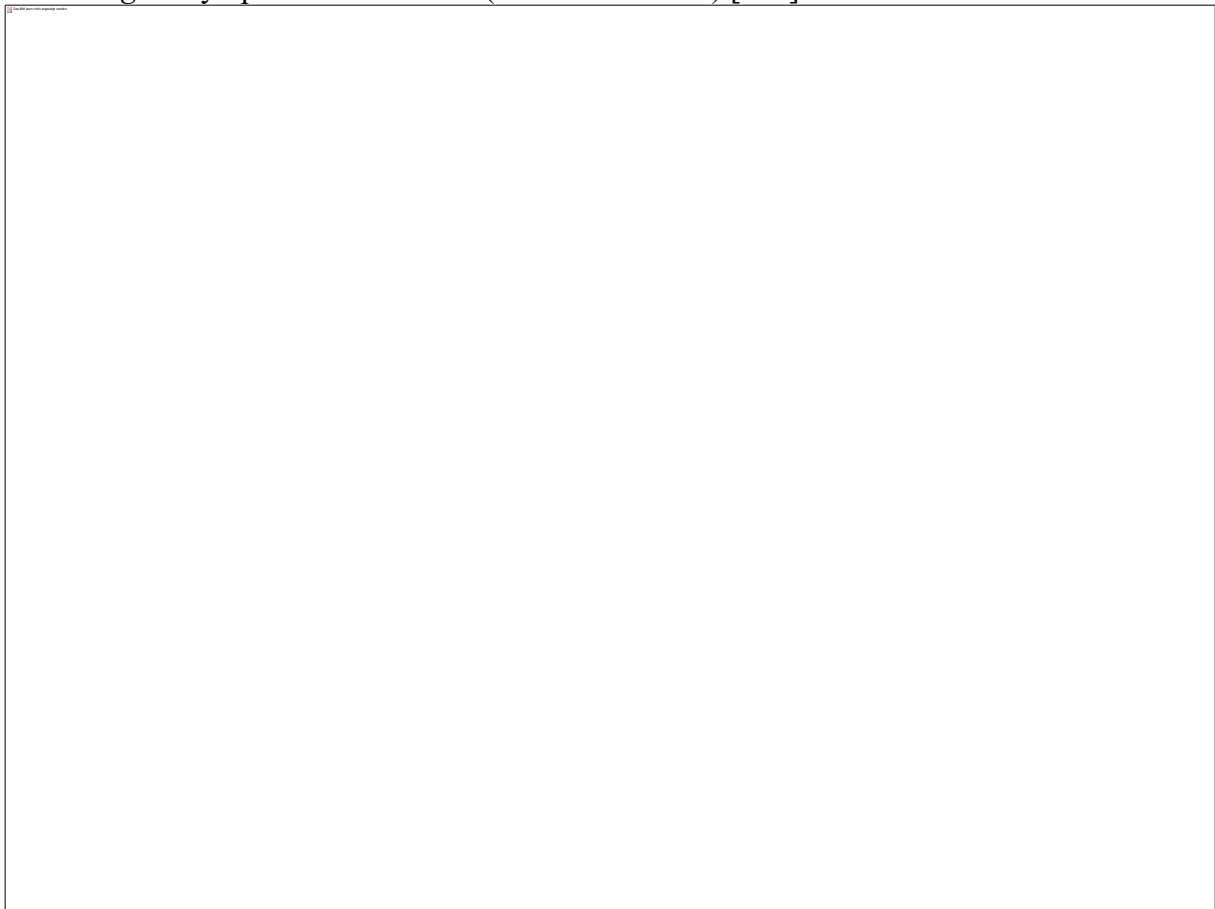


Tabelle 2 zeigt die derzeit gültige TNM-Klassifikation für Lungentumoren der UICC von 1997 [129, 131].

Die Stadieneinteilung des nichtkleinzelligen Bronchialkarzinoms erfolgt auf der Grundlage der TNM-Klassifikation. Sie dient der optimalen Therapieplanung, der Prognoseeinschätzung und auch der Vergleichbarkeit von klinischen Studien [128, 129]. Die aktuelle Stadieneinteilung ist in Tabelle 3 dargestellt.

Tabelle 2: TNM-Klassifikation der Bronchialkarzinome

T	Primärtumor
Tx	Primärtumor nicht nachweisbar oder nicht beurteilbar
T0	Kein Anhalt für Primärtumor
Tis	Carcinoma in situ
T1	größte Ausdehnung maximal 3 cm, kein Durchbruch der Pleura, Hauptbronchus frei
T2	<ul style="list-style-type: none"> • größte Ausdehnung über 3 cm • Befall des Hauptbronchus, mindestens 2 cm distal der Carina • Infiltration der viszeralen Pleura • assoziierte Atelektase oder obstruktive Entzündung
T3	<ul style="list-style-type: none"> • Tumor jeder Größe mit Infiltration von Brustwand, Zwerchfell, mediastinaler Pleura oder parietalem Perikard • Tumor im Hauptbronchus weniger als 2 cm distal der Carina, Carina selbst nicht befallen • Atelektase oder Entzündung der ganzen Lunge
T4	<ul style="list-style-type: none"> • Tumor jeder Größe mit Infiltration von Mediastinum, Herz, großen Gefäßen, Trachea, Ösophagus, Wirbelkörper oder Carina • Tumor mit malignem Pleuraerguss
N	Regionäre Lymphknoten
Nx	Regionäre LK nicht beurteilbar
N0	Keine regionären LK-Metastasen
N1	Metastasen in ipsilateralen peribronchialen LK und / oder in ipsilateralen Hiluslymphknoten
N2	Metastasen in ipsilateralen mediastinalen und / oder subkranialen LK
N3	Metastasen in kontralateralen mediastinalen, kontralateralen Hilus- und ipsi- oder kontralateralen Skalenus- oder supraklavikulären LK
M	Metastasen
Mx	Vorliegen von Metastasen nicht beurteilbar
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen

Tabelle 3: Stadieneinteilung nach Mountain (1997) [129, 131]

Okkultes Karzinom	Tx	N0	M0
Stadium 0	Tis	N0	M0
Stadium I a	T1	N0	M0
I b	T2	N0	M0
Stadium II a	T1	N1	M0
II b	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
Stadium III a	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1	M0
	T3	N2	M0
Stadium III b	Jedes T	N3	M0
	T4	Jedes N	M0

Stadium IV	Jedes T	Jedes N	M1
-------------------	---------	---------	----

1.5. Symptome und Diagnostik

Das Fehlen von charakteristischen Frühsymptomen ist ein großes Problem bei der Diagnostik des Bronchialkarzinoms. In Abhängigkeit von der Lokalisation und der Größe des Tumors berichten die Patienten über Husten und Dyspnoe, in späteren Stadien auch über Hämoptysen und Thoraxschmerzen.

Bei Patienten, welche sich bereits in einem bereits fortgeschrittenem Tumorstadium befinden, finden sich häufig zusätzlich malignomverdächtige Allgemeinsymptome, wie Fieber und Gewichtsverlust. Infiltriert der Tumor den N. recurrens, resultiert eine Heiserkeit. Durchbricht er als sogenannter Pancoasttumor die Pleura an der Lungenspitze und infiltriert den Plexus cervicalis oder den sympathischen Grenzstrang, können Schmerzen in Schulter und Arm oder ein Horner-Syndrom die Folge sein. Bei Ausdehnung des Bronchialkarzinoms auf die Wand des Ösophagus, kann es zu Schluckbeschwerden kommen [53, 113, 163, 173, 174].

Nach Anamnese und klinischer Untersuchung erfolgt die bildgebende Diagnostik. Diese beinhaltet folgende Untersuchungen:

1. **Thorax-Röntgenaufnahmen** in 2 Ebenen in Hartstrahltechnik [53, 113, 163, 173, 174].
2. Eine **Computertomographie des Thorax**, welche besonders zentrale Bronchialkarzinome und Lungenmetastasen besser darstellt, sowie weiterhin eine Beurteilung der hilären und mediastinalen Lymphknoten [94] und der sekundären Lungenveränderungen, wie Atelektasen und Abszesse erlaubt [53, 113, 163, 173, 174].
3. Bei der Suche nach Metastasen dienen die **Abdomen-Sonographie und Abdomen-Computertomographie** im Rahmen des Stagings zur Beurteilung von Leber, Nieren, Nebennieren und Lymphknoten [53, 113, 163, 173, 174].

4. Die ***Skelettszintigraphie***, welche den lokalen Knochenstoffwechsel darstellt, und deshalb zur Suche nach Knochenmetastasen verwendet wird. Das Ergebnis kann jedoch durch ein Trauma oder eine Entzündung falsch positiv beeinflusst werden [53, 113, 163, 173, 174].
5. Aufgrund der hohen cerebralen Metastasierungsrate insbesondere der Adenokarzinome gehört die ***Schädel-Computertomographie*** inzwischen auch bei den nichtkleinzelligen Karzinomen zum Tumorstaging [53, 113, 163, 173, 174].

Zur histologischen Sicherung des Tumorverdachtes sind invasivere Methoden notwendig. Dabei stellt die ***Bronchoskopie*** mit Entnahme mehrerer Biopsien die Methode der Wahl dar. Bei bronchoskopisch nicht erreichbaren Tumoren ist die ***transthorakale Feinnadelaspiration*** eine mögliche Alternative [6, 53, 113, 163, 173, 174].

Um besonders bei älteren inoperablen Patienten eine Bronchoskopie zu vermeiden, wird dreimalig eine ***Sputum-Zytologie*** angefertigt. Dabei schließt jedoch ein negativer Befund ein Bronchialkarzinom keineswegs aus [53, 113, 163, 173, 174].

Zur Beurteilung der Operabilität des Tumors und der Indikation zur Strahlentherapie erfolgt mittels Spirometrie, Perfusionsszintigraphie und Blutgasanalyse die ***Prüfung der Lungenfunktion*** [53, 113, 173, 174].

Ist die Therapieentscheidung vom Ausmaß des mediastinalen Lymphknotenbefalls abhängig, so ist bei kurativer Behandlungsstrategie ergänzend zur Thorax-Computertomographie die ***Mediastinoskopie*** mit Lymphknotenbiopsie indiziert [53, 113, 162, 163, 173, 174].

Serologische Tumormarker sind derzeit aufgrund ihrer unzureichenden Spezifität und Sensitivität zur Basisdiagnostik des Bronchialkarzinoms ungeeignet. Sie haben jedoch Bedeutung bei der Therapieüberwachung, und können auf ein Lokalrezidiv oder Fernmetastasen hinweisen. Von klinischer Bedeutung sind dabei der besonders von Plattenepithelkarzinomen exprimierte Zytokeratinmarker CYFRA 21-1, sowie das CEA (Carcinoembryonales Antigen), CA 125 tumor-associated antigen und das SCC (squamous cell carcinoma antigen) [149, 156, 191].

1.6. Prätherapeutische Prognosefaktoren

Um die Prognose der Patienten mit nichtkleinzelligen Bronchialkarzinomen bereits vor Beginn einer Therapie abschätzen zu können, wurden in den vergangenen Jahren zahlreiche prospektive und retrospektive Studien zum Nachweis von Prognosefaktoren durchgeführt. In diesen Studien wurden verschiedene patienten- und tumorabhängige Faktoren, sowie einige Laborparameter überprüft.

Von den **tumorabhängige Faktoren** konnte in mehreren Studien [14, 25, 56, 60, 105, 127, 131, 144, 155, 185, 186] für das Tumorstadium nach UICC, sowie auch einzeln für die Tumorgroße (T-Stadium) und den Lymphknotenbefall (N-Stadium) eine statistisch signifikante Beeinflussung der Überlebenszeit nachgewiesen werden. Hingegen ist die Bedeutung des Histologietyps und des histologischen Differenzierungsgrades (Grading) aufgrund der widersprüchlichen Ergebnisse in den Studien verschiedener Autoren [14, 25, 60, 105, 144, 155, 185, 186] derzeit umstritten.

Der Allgemeinzustand, der meist nach dem Karnofsky-Index beurteilt wird, gilt derzeit unumstritten als signifikanter **patientenabhängiger Prognosefaktor** [56, 141, 144, 155, 159, 185, 186]. Auch für einen Gewichtsverlust von mehr als 5 oder 10 % konnte in größeren Studien bereits mehrfach eine signifikante prognostische Bedeutung nachgewiesen werden [60, 141, 144, 155, 159, 185]. In einigen Studien wiesen die über 60jährigen Patienten eine signifikant schlechtere Prognose auf, als jüngere Patienten mit ähnlichem Risikoprofil [105, 185]. Aus bisher ungeklärten Gründen scheint auch das Geschlecht des Patienten prognostisch bedeutsam zu sein. So ergab sich in der Studie von Rechnitzer et al. [155] für die weiblichen – verglichen mit den männlichen – Patienten eine signifikant längere Überlebenszeit. Die Untersuchungen anderer Autoren zeigten tendenziell ähnliche, jedoch statistisch nicht signifikante Ergebnisse.

Bei den **Laborparametern** ist die prognostische Relevanz von Tumormarkern derzeit weitgehend anerkannt. Dabei konnte insbesondere für das CEA (Carcinoembryonic Antigen), das SCC (Squamous Cell Carcinoma Antigen), das TPA (Tissue Polypeptide Antigen) und das CA-125 eine signifikante Korrelation mit der Rezidivhäufigkeit und der Überlebenszeit nachgewiesen werden [149, 191].

Bei der Suche nach molekularbiologischen Prognosefaktoren konnte für Patienten mit Mutationen an dem Tumorsuppressorgen p53 oder dem Onkogen K-ras eine zum Teil signifikante [72, 136, 188] Verminderung der Überlebenszeit nachgewiesen werden [55, 93, 168, 172, 205].

Um weitere mögliche Prognosefaktoren zu identifizieren, wurden in verschiedenen Studien mehrere zelluläre und plasmatische Blutbestandteile untersucht. Dabei zeigte sich bei den Patienten mit Hämoglobinkonzentrationen von < 12.0 g/dl bzw. 7.5 mmol/l eine signifikante Verschlechterung der Überlebenszeit [141, 155, 185]. Auch bei einer Erhöhung der Leukozyten auf > 10.000 / μ l war eine zum Teil signifikant verminderte Überlebenszeit [141, 155, 185] nachweisbar.

1.7. Therapie des nichtkleinzelligen Bronchialkarzinoms

1.7.1. Chirurgische Therapie

Nach heutigem Wissensstand ist eine kurative Therapie des nichtkleinzelligen Bronchialkarzinoms meist nur durch die radikale Resektion des Tumors möglich. Eine solche Operation ist jedoch aufgrund des bei Diagnosestellung häufig bereits fortgeschrittenen Tumorstadiums nur bei etwa 15 bis 30 % aller Patienten indiziert [9, 53, 55, 113, 140, 173, 174, 175, 183, 192].

➤ Operabilität

Die **funktionelle Operabilität** bezieht sich auf die Lungenfunktion. Als Marker hierfür wird die Einsekundenkapazität (FEV1) herangezogen. Um nach der Operation eine gute Lebensqualität zu gewährleisten, wird eine FEV1 von 1,3 bis 1,5 l/s angestrebt. Bei einer zu erwartenden postoperativen FEV1 von 0,8 bis 1,2 l/s besteht ein erhöhtes Risiko pulmonaler postoperativer Komplikationen [24], bei Werten unter 0,8 l/s ist der Patient funktionell inoperabel [93, 173, 174, 192].

Liegt der Primärtumor jedoch in einem bereits überblähten Lungenareal, so kann dieser möglicherweise mit nur geringer Veränderung der Lungenfunktion reseziert werden, wodurch die Resektionsrate der Patienten mit nichtkleinzelligem Bronchialkarzinom weiter erhöht werden könnte [201].

Die postoperative FEV1 errechnet sich nach der folgenden Formel [113, 173]:

$$\text{FEV1 (postop.)} = \text{FEV1 (präop.)} \times (\% \text{ Perfusion der gesunden Lunge} : 100)$$

Im weiteren Sinn zu den Kriterien der relativen funktionellen Inoperabilität zählen ein biologisches Alter des Patienten erheblich über 70 Jahre, ein Karnofsky-Index unter 50 %, sowie schwere internistische Begleiterkrankungen, wie zum Beispiel eine manifeste Herzinsuffizienz oder ein Herzinfarkt innerhalb der letzten 6 Monate [173, 174].

Die **technische Operabilität** ist abhängig von der Ausdehnung des Primärtumors. Noch vor wenigen Jahren galt die Infiltration von Ösophagus, Trachea, Perikard, Aorta, Zwerchfell, Thoraxwand oder Wirbelsäule oft als technisch inoperabel [173]. Heute können diese Anteile meist en bloc mitreseziert werden, so dass eine rein technische Inoperabilität eher selten vorliegt [142, 163, 174, 175, 192].

Die **onkologische Operabilität** berücksichtigt die Ausbreitung und das Metastasierungsverhalten des Tumors. Während der Nachweis extrathorakaler Fernmetastasen allgemein als absolute Kontraindikation angesehen wird, wird in der Literatur derzeit kontrovers diskutiert, ob das gesicherte Vorliegen von Pleurametastasen, supraklavikulären oder kontralateralen mediastinalen Lymphknotenmetastasen, sowie die tumorbedingte Phrenicus- oder Recurrensparese eine absolute Kontraindikation zur kurativen Operation bedeuten [53, 163, 173, 174, 192].

Die für den einzelnen Patienten optimale Behandlungsstrategie ist demzufolge hauptsächlich von Tumorstadium und -lokalisation, dem Lymphknotenbefall, der Histologie, sowie der Leistungsfähigkeit von Lunge und Herz-Kreislauf-System abhängig.

➤ Operationsverfahren

Die primäre radikale Operation ist in den Tumorstadien I und II die Therapie der Wahl. Die Bedingungen für eine kurative Behandlungsstrategie sind hier am günstigsten. Je nach Ausdehnung und Lokalisation des Tumors wird dabei standardmäßig die Lobektomie, Bilobektomie oder Pneumektomie durchgeführt. Bei der, besonders am rechten Lungenoberlappen angewendeten, sogenannten Manschettenlobektomie wird zusätzlich zum Lungenlappen eine zentrale Bronchusmanschette reseziert, so kann durch Reanastomosierung das restliche Lungenparenchym erhalten werden. Lappenteil- oder Segmentresektionen sollten aufgrund des erhöhten Lokalrezidivrisikos nur in Ausnahmefällen, z.B. bei eingeschränkter Lungenfunktion, vorgenommen werden. Infiltriert der Tumor bereits benachbarte Strukturen (Thoraxwand, Perikard, Bifurcatio tracheae) kann intraoperativ die Indikation zur erweiterten Pneumektomie gestellt werden [9, 46, 50, 53, 78, 97, 99, 123, 140, 163, 173, 174, 175, 179, 173, 192, 201].

Unabhängig vom Resektionsverfahren wird standardmäßig die ipsilaterale hiläre und mediastinale Lymphadenektomie, möglichst en bloc, durchgeführt. Um ein späteres Lymphknotenstaging zu ermöglichen, sollten die entnommenen Lymphknoten hinsichtlich ihrer Lokalisation (siehe Abbildung 1) genau dokumentiert werden [19, 97, 173, 175, 177, 192, 196, 201].

Umstritten ist hingegen die Bedeutung der radikalen mediastinalen Lymphadenektomie [142, 201]. Während C.F. Mountain bei gesichertem Befall nur eines Levels, also entweder der oberen peritrachealen, oder der unteren mediastinalen Lymphknoten, die radikale Lymphadenektomie befürwortet [126], konnte J.R. Izicki bei einem randomisierten Vergleich der konventionellen mit der radikalen Lymphadenektomie an 182 Patienten weder eine Verbesserung des Lokalrezidivrisikos, noch der Gesamtüberlebenszeit nachweisen [85]. Um zukünftig die Morbiditätsrate nach radikaler Lymphadenektomie zu senken, soll mittels radiodiagnostischer Methoden der Sentinellymphknoten identifiziert werden. Ist dieser frei von Tumorzellen, ist keine weitere Lymphknotenresektion indiziert [201].

Die Operationsletalität liegt derzeit bei 1 bis 3 % für die Lobektomie, bei 2 bis 7 % für die Pneumektomie, und bei 5 bis 10 % für alle erweiterten Eingriffe. Die 5-Jahresüberlebensrate nach alleiniger chirurgischer Therapie sinkt von 55 bis 70 % im Stadium I auf 40 bis 50 % im Stadium II und 20 bis 30 % im Stadium III. Die Lokalrezidivrate wird mit 20 % angegeben [14, 24, 25, 46, 50, 53, 57, 64, 65, 73, 75, 80, 91, 93, 121, 126, 134, 135, 139, 146, 147, 162, 169, 170, 173, 174, 192, 199, 206].

Neben der kurativen Zielsetzung können Lungen(teil)resektionen auch zur Palliation dienen. Indikationen dafür sind Tumorblutungen, nekrotischer Zerfall des Tumors mit resultierender Aspirationsgefahr, tumorbedingten Atelektasen und Retentionspneumonien, Luftnot durch Kompression von Trachea oder Hauptbronchus, sowie therapieresistente Schmerzen bei Einbruch des Tumors in die Thoraxwand [9, 173, 192].

2.6.1. Strahlentherapie

Die Strahlentherapie ist ein fester Bestandteil der Behandlung des nichtkleinzelligen Bronchialkarzinoms. Da im Gegensatz zur Operation bei der perkutanen Bestrahlung die mediastinalen Lymphabflusswege im Behandlungsvolumen komplett erfasst werden können, stellt die Radiatio ein potentes adjuvantes Verfahren zur lokalen Tumorkontrolle im Rahmen eines interdisziplinären Therapiekonzeptes dar. [53, 158, 163, 173, 183]

➤ Indikationen zur Strahlentherapie

Eine *primäre Strahlentherapie* mit kurativem Therapieziel ist bei funktionell oder tumorbedingt inoperablen Tumoren, besonders im Stadium III b, sowie bei Patienten im Tumorstadium I oder II, welche eine Operation ablehnen, indiziert.

Die 5-Jahres-Überlebensrate nach alleiniger Strahlentherapie beträgt im Tumorstadium I etwa 40 bis 50 %, und sinkt bis zum Stadium III auf 4 bis 10 % ab. Ein Lokalrezidiv im Bereich der Bestrahlungsregion erleiden ca. 25 bis 35 % der Patienten, dabei ist das Rezidivrisiko in den niedrigen Tumorstadien und bei hoher Gesamtdosis am geringsten. [4, 8, 9, 10, 26, 27, 31, 33, 35, 36, 40, 53, 63, 66, 68, 87, 108, 111, 113, 163, 173, 174, 183, 194, 198, 203, 211].

Indikationen zur palliativen Strahlentherapie sind insbesondere die obere Einflusstauung, tumorbedingte Schmerzen bei Thoraxwandinfiltration und Bronchusobstruktion mit poststenotischer Atelektase / Pneumonie. Nach der Bestrahlung ist bei 60 bis 70 % der Patienten eine deutliche Rückbildung der Symptomatik nachweisbar [9, 31, 53, 103, 163, 173, 174, 203].

Die **präoperative Radiotherapie** soll besonders bei Pancoasttumoren und - im Rahmen von Studien - auch im Tumorstadium III das Tumolvolumen verkleinern, und somit die Operabilität des Tumors verbessern. Eine Verbesserung der Überlebenszeit konnte bisher nicht nachgewiesen werden. Die Bedeutung der präoperativen Bestrahlung ist demzufolge derzeit noch unklar und wird in randomisierten klinischen Studien geprüft [9, 53, 163, 173, 203].

Die Bedeutung der **postoperativen Strahlentherapie** bei makroskopisch oder mikroskopisch verbliebenem Tumorrest (R1- oder R2-Resektion) und bei Infiltration der Thoraxwand durch den Tumor ist international anerkannt [8, 9, 11, 13, 53, 54, 78, 82, 163, 173, 174, 194, 203], ihre Wertigkeit bei pathologisch gesichertem Lymphknotenbefall (Stadium II und III a) ist jedoch noch immer umstritten [11, 13, 14, 29, 31, 40, 51, 54, 69, 78, 82, 93, 107, 118, 133, 160, 171, 194, 196].

In zahlreichen, seit den 60er Jahren durchgeführten, retrospektiven Studien [7, 28, 32, 48, 91, 92, 106, 145, 146, 166, 167] ergab sich bei Patienten mit positiven hilären und mediastinalen Lymphknoten durch die postoperative Radiotherapie eine Verminderung des Rezidivrisikos und eine zum Teil signifikante Verbesserung der Überlebenszeit.

Dieser positive Effekt konnte in den daraufhin veranlassten prospektiven randomisierten Studien [12, 15, 42, 44, 57, 79, 84, 101, 109, 120, 151, 182, 190, 205], welche in Tabelle 4 aufgeführt sind, jedoch nicht bestätigt werden.

Während in den meisten randomisierten prospektiven Studien kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Überlebensraten der Strahlentherapie- und der Kontrollgruppe nachgewiesen werden konnte [12, 44, 109, 182, 1190, 205], ergaben die Auswertungen von van Houtte et al. [79] mit 5-Jahresüberlebensraten von 24 % (OP + RT) vs. 43 % (OP), Lafitte et al. [101] (35 % (OP + RT) vs. 51 % (OP)) und Dautzenberg et al. [42] (30 % (OP + RT) vs. 43 % (OP)) für die postoperativ bestrahlten Patienten sogar deutlich schlechtere Ergebnisse. Dabei ist jedoch zu beachten, dass in die Studien von van Houtte [79] und Lafitte [101] ausschließlich, und bei Dautzenberg [42] zu etwa 40 % (289 von 728) Patienten im Tumorstadium N0 einbezogen wurden, für die nach heutigem Wissenstand keine Indikation zur postoperativen Bestrahlung gegeben ist [9, 40, 53, 103, 163, 174].

Lediglich drei der randomisierten Studien [15, 84, 120] konnten das positive Ergebnis der retrospektiven Auswertungen zumindest teilweise bestätigen. Die 1979 von Israel et al. [84] im Auftrag der EORTC Lung Cancer Group durchgeführte kontrollierte Studie ergab bei den Patienten, welche die postoperative Radiotherapie erhalten hatten, eine verbesserte, jedoch statistisch nicht signifikante 3-Jahreslokalrezidiv- (12 % (OP +RT) vs. 26 % (OP) und Überlebensrate (65 % (OP + RT) vs. 50 % (OP)). 1991 gelangten Basso Ricci et al. [15] mit einer 5-Jahresüberlebensrate von 26 % in der Gruppe der postoperativen Bestrahlung, verglichen mit 12 % in der Kontrollgruppe, sowie 1994 Mei et al. [120] mit 43 % (OP + RT) verglichen mit 32 % (OP) zu ähnlichen Ergebnissen.

Tabelle 4: randomisierte Studien OP versus OP + Radiotherapie

Autor / Jahr	n	Stadium	Dosis	5-JÜR OP+RT	5-JÜR nur OP
Bangma et al. (1972) [12]	73	I bis IV	46 Gy	21 % (1-JÜR)	21 % (1-JÜR)
Israel et al. (1979) [84]	392	I - III	45 - 55 Gy	65 % (3-JÜR)	50 % (3-JÜR)
Van Houtte et al. (1980) [79]	175	N0	60 Gy	24 %	43 %
Lung Cancer Study Group (1986) [109]	230	II / III nur PE-Ca	50 Gy	38 %	38 %
Basso Ricci et al. (1991) [15]	180	T2 N1/2		26 %	12 %
Mei et al. (1994) [120]	166	N1/2	60 Gy	43,5 %	32,4 %
Weisenburger et al. (1994) [205]	230	II u. III	50 Gy	37 %	35 %
Debevec et al. (1996) [44]	74	N2	30 Gy	28 %	23 %
Lafitte et al. (1996) [101]	132	T2 N0 M0	45 - 60 Gy	35 %	51 %
Stephens et al. (1996) [190]	308	T1/2, N1/N2, M0	40 Gy	N1: 25% (3-JÜR) N2: 36%	N1: 25% (3-JÜR) N2: 21%
Smolle-Jüttner et al. (1996) [118, 182]	155	I bis III	50 / 56 Gy	29,7 %	20,4 %
PORT Metaanalyse (1998) [151]	2128	I bis IIIa	30 - 60 Gy	48 % (2-JÜR)	55 % (2-JÜR)
Dautzenberg et al. (1999) [42]	728	I bis IIIa	60 Gy	30 %	43 %
Feng et al. (2000) [57]	366	N1/2	60 Gy	42,9 %	40,5 %

1998 veröffentlichte die Postoperative Radiation Therapy (PORT) Meta-Analysis Trialists Group eine auf den Daten von 2.128 Patienten aus 9 randomisierten Studien [15, 44, 79, 84, 101, 109, 120, 182, 190] basierende Metaanalyse [151]. Dabei ergab sich überraschenderweise ein signifikant negativer Effekt der postoperativen Strahlentherapie, welcher die 2-Jahresüberlebensrate auf 48 %, verglichen mit 55 % in der Kontrollgruppe senkte. Die Untergruppenanalysen zeigten diesen Effekt besonders ausgeprägt bei den Patienten im Tumorstadium I / II bzw. N0 / N1.

So schlussfolgerten die Autoren, dass die postoperative Bestrahlung der Patienten in den Tumorstadien I und II mit R0-Resektion nicht indiziert ist. Die Bedeutung der postoperativen Radiotherapie für Patienten im Tumorstadium III bzw. N2 blieb währenddessen weiterhin unklar.

Bahman Emami fasste 1994 die Gründe für die internationalen kontroversen Diskussionen zur Bedeutung der postoperativen Radiotherapie beim nichtkleinzelligen Bronchialkarzinom folgendermaßen zusammen [51]:

- (1) Selektion der Patienten in retrospektiven Studien.
(Patienten mit schlechterer Prognose erhalten öfter eine Strahlentherapie.)
- (2) Unterschiedliche anatomischen Beschreibung der Lymphknotenregionen.
- (3) Unterschiedliche Lymphknotenresektion. (sampling versus stripping)
- (4) Mangelhafte pathologische Beschreibung des Grades des Lymphknotenbefalls.
(intrakapsulär versus extrakapsulär)
- (5) Unterschiedliche Definition des Zielvolumens.
- (6) Unterschiedliche Gesamtdosis
- (7) Mangelhafte Qualitätskontrolle der Bestrahlungstechnik.
- (8) Mangel an kontrollierten randomisierten prospektiven Studien Operation versus Operation plus Strahlentherapie bei Patienten im Stadium N1 und N2.

Eine Zusammenfassung der empfohlenen Indikationen zur Bestrahlung in der Therapie des nichtkleinzelligen Bronchialkarzinoms ist in Tabelle 5 dargestellt.

Tabelle 5: multidisziplinäres Vorgehen beim nichtkleinzelligen Bronchialkarzinom außerhalb von Studien (Empfehlungen der Universität Rochester (Cancer Center) modifiziert nach Salazar 1993) [163, 173]

Stadium	TNM	Operation	Radiotherapie
I	T1/2 N0 M0	radikale OP	keine RT
II	T1/2 N1 M0	radikale OP	optionale postoperative RT (50 Gy)
III A	T 1/2 N2 M0 T3 N0-2 M0	radikale OP	postoperative RT (50-60 Gy)
III B	jedes T N3 M0 T4 jedes N M0	meist inoperabel, ausnahmsweise OP	falls inoperabel, definitive RT (60-70 Gy); siehe Stadium III A
IV	jedes T, jedes N, M1	inoperabel	palliative RT

➤ Kritische Organe

Als kritische Organe, die besonders strahlensensibel sind, und somit möglichst geschont werden, gelten im Thoraxbereich das Rückenmark, das gesunde Lungengewebe und das Herz. Für das Spinalmark wird eine Toleranzdosis (TD 5/5) von 45 Gy auf 10 cm angenommen, als akute Bestrahlungsfolge kann ein Ödem, welches mit reversiblen neurologischen Symptomen einhergeht, auftreten. Die chronisch progrediente Myelopathie ist mit einer Latenzzeit von ein bis drei Jahren eine seltene Spätfolge nach Bestrahlung [158, 203].

Die Strahlenexposition des Herzens kann als Peri- oder Pankarditis zur akuten entzündlichen Reaktion führen, dabei gilt eine Toleranzdosis (TD 5/5) von 45 Gy. Kardiotoxische Chemotherapeutika wie Adriamycin potenzieren diesen radiogenen Effekt [158, 203].

Die radiogene Pneumonitis als akute Strahlenfolge der Lunge tritt mit einer Latenzzeit von 6 bis 12 Wochen nach Bestrahlung auf. Als Toleranzdosis (TD 5/5) werden dabei 15 (ein Lungenflügel) bis 30 Gy (100 cm²) angegeben [158, 203]. Die Angaben zur Häufigkeit der Strahlenpneumonitis schwanken bei den verschiedenen Autoren zwischen 10 und 50 % [5, 31, 68, 83, 114, 116, 117, 142, 163, 193].

Die Therapie erfolgt mittels Kortikosteroiden und Bronchodilatoren, bei zusätzlicher bakterieller Infektion werden Antibiotika eingesetzt. Als Spätfolge kann nach Monaten ein fibrotischer Umbau des betroffenen Lungenparenchyms auftreten [8, 31, 173, 203]. Um die Inzidenz der radiogenen Pneumonitis zu verringern, wird die prophylaktische Gabe von

Kortikosteroiden während, sowie in den 6 bis 8 Wochen nach der Strahlentherapie empfohlen. Dabei ist aufgrund der geringeren systemischen Nebenwirkungen und der besseren lokalen Wirksamkeit die inhalative gegenüber der systemischen Applikation zu bevorzugen [142].

➤ **Zielvolumen**

Die exakte Bestimmung des Zielvolumens erfolgt mittels Computertomographie. Dabei werden neben der Region des Primärtumors auch die Lymphabflusswege, insbesondere die ipsilateralen hilären und mediastinalen Lymphknoten erfasst. Bei ausgedehntem Tumorbefall (Stadium N3) kann eine zusätzliche Bestrahlung der kontralateralen Lymphknoten indiziert sein. Die Einbeziehung der supra- und infraklavikulären Lymphknoten in das Bestrahlungsfeld hat bisher keinen nachweisbaren Vorteil ergeben, sie ist bei Tumoren im Oberlappenbereich und bei ausgedehntem mediastinalem Befall zu erwägen. Ist der Tumor in die Pleura parietalis oder die Thoraxwand eingebrochen, so wird der entsprechende Anteil ebenfalls im Zielvolumen erfasst. [5, 40, 51, 90, 124, 158, 203]

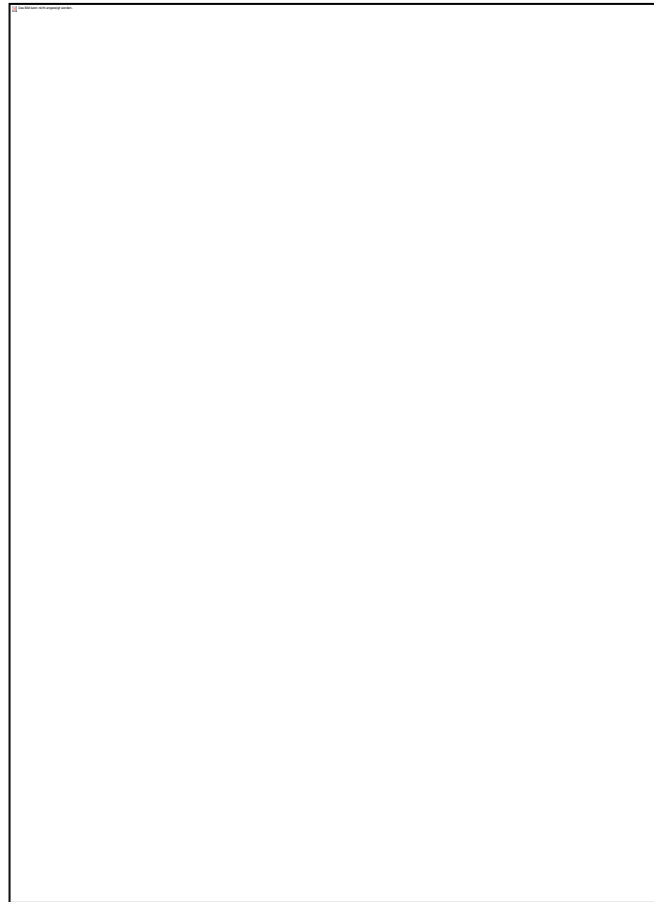
➤ **Bestrahlungsplanung**

Die Bestrahlungsplanung erfolgt dreidimensional am Planungscomputer auf der Grundlage des computertomographisch ermittelten Zielvolumens. Dabei setzt sich das Planungszielvolumen (planning target volume, PTV) aus dem klinischen Zielvolumen (clinical target volume, CTV) und einem 1 bis 2 cm breiten Sicherheitssaum zusammen. Dieser berücksichtigt mögliche Bewegungen des Zielvolumens, die zum Beispiel durch die Atmung entstehen.

Um die Strahlendosis der kritischen Organe zu minimieren, werden für jeden Patienten individuelle Abschirmblöcke entworfen und angefertigt. [5, 31, 52, 53, 67, 106, 158, 179, 184, 203]

Mögliche Bestrahlungsfelder in Abhängigkeit von der Lokalisation des Primärtumors sind beispielhaft in Abbildung 2 dargestellt [51].

Abbildung 2: Beispiele für Bestrahlungsfelder in Abhängigkeit von der Lokalisation des Primärtumors (nach B. Emami) [51]



➤ **Bestrahlungstechnik und Dosierung**

In der Strahlentherapie der Bronchialkarzinome haben sich Stehfelder in Mehrfeldertechnik (meist 3 oder 4 Felder) bewährt. Zur optimalen Anpassung der Feldgrenzen an das ermittelte Zielvolumen werden Keilfilter und Abschirmblöcke verwendet. Eine Kombination von Steh- und Bewegungsfeldbestrahlung ist bei geeigneter Lage des Zielvolumens möglich.

Als Strahlenquelle dienen derzeit meist Linearbeschleuniger, welche durch Abbremsung beschleunigter Elektronen Photonenstrahlung produzieren.

Die Höhe der Gesamtdosis ist vom Therapieziel abhängig. Sie beträgt bei postoperativer Bestrahlung 50 bis 60 Gy und bei primär inoperablen Tumoren 60 bis 70 Gy. Im Rahmen von palliativen Therapiekonzepten werden Gesamtdosen von 25 bis 50 Gy appliziert. Die Patienten werden dabei 5 mal pro Woche mit einer täglichen Einzeldosis von 1.8 bis 2.0 Gy behandelt [8, 17, 31, 53, 67, 153, 158, 163, 173, 203].

Ergänzend zu diesem konventionellen Konzept werden zunehmend alternative Bestrahlungsmodelle entwickelt.

Um im Rahmen der neoadjuvanten Radiatio die Zeitdauer bis zur Operation zu verkürzen, stellt die hyperfraktionierte akzelerierte Radiotherapie (CHART – Continuous Hyperfraktionated Accelerated Radiotherapy [165]) mit der zwei- bis dreimal täglichen Applikation einer reduzierten Einzeldosis (1.2 bis 1.8 Gy), welche eine kürzere Gesamtbehandlungsdauer ermöglicht, eine Alternative zur konventionellen Strahlentherapie dar. Um die notwendigen Reparaturvorgänge im gesunden Gewebe zu ermöglichen, sollte zwischen den einzelnen Fraktionen ein Zeitraum von mindestens 6 Stunden liegen [17, 23, 31, 34, 36, 37, 158]. In ersten Pilotstudien zeigte sich bereits eine signifikante Verbesserung von Lokalrezidivrisiko und Überlebenszeit [87, 119, 165].

Zur Verkürzung der Behandlungsdauer bei palliativem Therapieziel werden oftmals hypofraktionierte akzelerierte Bestrahlungskonzepte angewendet, dabei werden beispielsweise zwei mal täglich 2.5 Gy bis zu einer Gesamtdosis von 25 Gy appliziert [142].

Eine weitere vielversprechende Möglichkeit zur verbesserten Kontrolle des lokalen Tumorstwachstums mittels primärer Radiotherapie scheint die Dosisescalation zu bieten. Dabei kann die Erhöhung der Gesamtdosis auf bis zu 79.2 Gy mittels konventioneller Fraktionierung oder mittels Hyperfraktionierung erreicht werden, wobei sich in beiden Fällen die Gesamtbehandlungsdauer verlängert [17, 23, 31, 34, 36, 37, 67, 104, 119, 159].

Bei der hypofraktionierten Dosisescalation erfolgt eine schrittweise Steigerung der Einzeldosis auf bis zu 3.0 Gy, so dass trotz der erhöhten Gesamtdosis keine Verlängerung der Therapiedauer resultiert [17]. In der 2001 von Mehta et al. [119] veröffentlichten Analyse mehrerer Studien zeigte sich bereits bei einer Erhöhung der Gesamtdosis auf 85 Gy eine um 10 bis 15 % verbesserte lokale Tumorkontrolle gegenüber der konventionellen Bestrahlung mit einer Gesamtdosis von 60 bis 70 Gy.

1.7.3. Chemotherapie

Der Stellenwert der Chemotherapie in der Behandlung des nichtkleinzelligen Bronchialkarzinoms hat in den letzten Jahren stetig zugenommen. Dies gilt nicht nur für die palliative Therapie im Tumorstadium IV, sondern im Rahmen von multimodalen Therapiekonzepten auch in den Stadien III A und III B.

Die Polychemotherapie ist dabei der Monochemotherapie bezüglich Remissionsraten und Remissionsdauer deutlich überlegen. Derzeit existieren zahlreiche verschiedene Chemotherapieprotokolle, in denen je zwei bis drei Substanzen kombiniert werden. Am häufigsten werden dabei Ifosfamid, Vindesin, Vinblastin, Mitomycin, Cisplatin, Carboplatin und Etoposid verwendet [9, 47, 48, 104, 110, 163, 173, 187, 194].

Die **präoperative neoadjuvante Chemo- oder Radiochemotherapie** im Stadium III A und III B soll, durch Verminderung des Tumolvolumens und Elimination systemischer Mikrometastasen die Operabilität verbessern. Dies ermöglicht anschließend bei bis zu 50 % der Patienten die vollständige Resektion des Tumors mit daraus resultierender signifikanter Verlängerung der 5-Jahresüberlebensrate auf bis zu 40 % [9, 31, 47, 53, 59, 62, 163, 194].

Die optimale Sequenz der Chemotherapie im Rahmen eines multimodalen Therapiekonzeptes ist bei diesen fortgeschrittenen Tumoren bisher noch ungeklärt. Dabei wird neben einer der Radiotherapie vorangehenden Chemotherapie auch die simultane Radiochemotherapie, sowie eine Kombination beider Verfahren überprüft [31].

Die Bedeutung der **adjuvanten Chemoradiotherapie nach kurativer Operation** bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem Tumorwachstum (Stadium III) ist derzeit umstritten. In einer randomisierten Studie der Lung Cancer Study Group [100] zeigten die Patienten der Chemoradiotherapiegruppe mit 68 % vs. 54 % eine signifikant bessere 1-Jahresüberlebensrate, als die Patienten, welche eine alleinige Radiotherapie erhielten. Die ebenfalls randomisierte multizentrische Studie von Dautzenberg et al. [40] ergab jedoch keine Verbesserung der Überlebenszeit (5-JÜR 19 % (Chemoradiotherapie) vs. 18 % (Radiotherapie)) durch die Chemoradiotherapie [161].

Die **alleinige Chemotherapie** im Stadium III B und IV führt bei einer Remissionsdauer von durchschnittlich nur 2 bis 4 Monaten zu Remissionsraten von 20 bis 30 %. In einer 1993 von Souquet et al. [187] veröffentlichten, auf den Daten von 706 Patienten aus 7 randomisierten

Studien basierenden, Metaanalyse zeigte sich eine Verminderung des Mortalitätsrisikos in den ersten 6 Monaten nach Chemotherapie. Eine signifikante Verlängerung der Überlebenszeit durch die Chemotherapie konnte bisher nicht nachgewiesen werden, die 3-Jahres-Überlebensrate liegt unter 5 %. [9, 47, 163, 173, 174, 194].

Die Non-small Cell Lung Cancer Collaborative Group wertete in einer 1995 veröffentlichten Metaanalyse die Daten von 9.387 Patienten aus 52 randomisierten Studien aus. Diese zeigte bei der Gegenüberstellung von

- (1) OP versus OP + Chemotherapie,
 - (2) OP + postoperative Radiatio versus OP + postoperative Chemoradiotherapie,
 - (3) definitive Radiotherapie versus Chemoradiotherapie und
 - (4) „supportive care“ versus „supportive care“ + Chemotherapie
- jeweils um circa 5 % verbesserte 2-Jahresüberlebensraten bei den Patienten, die mittels Chemotherapie behandelt wurden [137].

1.7.4. Stadiengerechte Therapie des nichtkleinzelligen Bronchialkarzinoms

➤ Stadium I A (T1 N0 M0) und I B (T2 N0 M0)

Die kurative Operation ist die Therapie der Wahl im Tumorstadium I A und I B. Bei den etwa 10 % der Patienten, die aufgrund von Begleiterkrankungen funktionell inoperabel sind, erfolgt alternativ die Radiotherapie in kurativer Intention. Die 5-Jahresüberlebensrate nach vollständiger operativer Entfernung des Tumors ist mit 60 bis 70 % deutlich höher als 40 bis 50 % nach kurativer Strahlentherapie [9, 55, 102, 163, 173].

➤ Stadium II A (T1 N1 M0) und II B (T2 N1 M0, T3 N0 M0)

Im Stadium II ist analog zum Stadium I eine operative Entfernung des Tumors anzustreben. Bei den 20 % funktionell inoperablen Patienten wird ebenfalls die primäre Radiatio mit kurativem Therapieziel empfohlen. Nach makroskopisch oder mikroskopisch unvollständiger Tumorresektion (R1-, R2-Resektion) ist die postoperative Bestrahlung indiziert.

Die generelle Anwendung der Radiotherapie bei N1-Lymphknotenmetastasen ist jedoch umstritten. Nach vollständiger Resektion des Tumors, sowie nach R1- oder R2-Resektion mit nachfolgender Strahlentherapie beträgt die 5-Jahresüberlebensrate 40 bis 50 %, nach alleiniger Radiatio nur 20 bis 30 % [9, 55, 102, 163, 173].

➤ **Stadium III A (T3 N1 M0, T1-3 N2 M0)**

Im Stadium III A sind nur noch circa 55 % der Patienten operabel. Sind mehrere N2-Lymphknotenstationen befallen, oder ist bereits die Lymphknotenkapsel durchbrochen, wird derzeit vor der Operation eine neoadjuvante Radiochemotherapie empfohlen. Eine Indikation zur postoperativen Radiatio besteht bei unvollständiger Tumorresektion und fraglich bei Befall der N2-Lymphknoten. Die 5-Jahresüberlebensrate nach adjuvanter Radio- oder Radiochemotherapie ist mit etwa 30 bis 40 % [204] gegenüber etwa 10 bis 20 % nach alleiniger Operation deutlich erhöht. Bei den funktionell inoperablen Patienten scheint die kombinierte Radiochemotherapie mit 5-Jahresüberlebensraten von circa 10 bis 15 % die besten Langzeitergebnisse zu erzielen [9, 29, 48, 55, 102, 104, 110, 138, 163, 173, 194, 204].

➤ **Stadium III B (T1-4 N3 M0, T4 N0-3 M0)**

Das Tumorstadium III B gilt im allgemeinen als inoperabel, so dass die alleinige Radiatio oder die kombinierte Radiochemotherapie die Therapie der Wahl darstellt. Die 3-Jahresüberlebensrate schwankt je nach Chemotherapieprotokoll zwischen 10 und 20 %, die 5-Jahresüberlebensrate liegt unter 5 %. Bei biologisch jüngeren Patienten in sehr gutem Allgemeinzustand lässt sich in wenigen günstigen Sonderfällen mittels neoadjuvanter Chemo- oder Radiochemotherapie eine Operabilität des Tumors erreichen. In diesem Fall sollte postoperativ die Radiotherapie angeschlossen werden [9, 31, 55, 104, 110, 138, 163, 173, 194].

➤ **Stadium IV (T1-4 N1-3 M1)**

Im Stadium IV mit bereits erfolgter Fernmetastasierung ist eine radikale Resektion des Primärtumors ebenfalls nicht mehr sinnvoll und eine Heilung nicht mehr möglich. Die 5-

Jahresüberlebensrate beträgt unter 5 %. Bei Patienten mit gutem Allgemeinzustand und entsprechender Motivation kann eine Chemo- oder Chemoradiotherapie angestrebt werden [71]. Ein Gewichtsverlust von über 10 % und schwerere internistische Begleiterkrankungen stellen jedoch zumeist Kontraindikationen dar.

Zur Therapie einer tumorbedingten Bronchusstenose bei drohender respiratorischer Insuffizienz stehen palliative endoskopische Maßnahmen, wie die Neodymium-YAG-Lasertherapie, die endoluminale Hochdosis-Brachytherapie oder stabilisierende Metall- und Kunststoffstents zur Verfügung.

Liegen einzelne Hirnmetastasen vor, kann eine operative Entfernung erwogen werden. Bei multiplen Hirnmetastasen sollte individuell über eine Strahlen- oder Chemotherapie entschieden werden [9, 31, 55, 102, 163, 173, 194].

2. Zielstellung

Die Bedeutung der postoperativen Radiotherapie bei Patienten mit nichtkleinzelligen Bronchialkarzinomen wird insbesondere bei vollständiger Entfernung des Primärtumors und tumorzellinfiltrierten Lymphknoten in der Literatur derzeit kontrovers diskutiert.

Die Auswertung dieser retrospektiven Studie wird sich daher einerseits auf die Analyse der Gesamtüberlebenszeit, sowie der Häufigkeit von Lokalrezidiven und Fernmetastasen konzentrieren. Dabei soll überprüft werden, ob ein prognoseverbessernder Einfluss der postoperativen Radiatio für Patienten mit positiven N1- oder N2-Lymphknoten nachgewiesen werden kann. Weiterhin soll der Einfluss verschiedener patienten-, tumor- und therapiespezifischer Faktoren auf die Gesamtüberlebenszeit untersucht werden, und die eigenen Ergebnisse mit den in der Literatur beschriebenen Prognosefaktoren verglichen werden.

Einen zweiten Schwerpunkt, welcher gleichzeitig der Qualitätssicherung dient, wird die Analyse der Toxizität der Strahlentherapie bilden. Dabei stellen insbesondere die radiogene Pneumonitis, die Hautreaktion im Bestrahlungsfeld und die durch eine Ösophagitis bedingte temporäre Dysphagie typische akute Nebenwirkungen nach perkutaner Bestrahlung im Thoraxbereich dar. Es soll deshalb untersucht werden, inwiefern die Gesamtdosis (45 versus 50 Gy), die Größe des Bestrahlungsfeldes und die verwendete Strahlenquelle (Kobalt 60 versus

Linearbeschleuniger) die Häufigkeit und den Schweregrad akuter Nebenwirkungen beeinflussen.

3. Material und Methoden

3.1. Datenerfassung

In diese Arbeit wurden alle 82 Patienten mit der Diagnose eines nichtkleinzelligen Bronchialkarzinoms einbezogen, welche unter kurativem Therapieansatz operiert und bei denen anschließend im Zeitraum vom 01.01.1992 bis zum 31.12.1999 in der Klinik für Radiologie der Friedrich-Schiller-Universität Jena eine postoperative Strahlentherapie durchgeführt wurde.

Die Datenerfassung erfolgte mittels Auswertung der Patientenakten in einem standardisierten Fragebogen. Um den weiteren Krankheitsverlauf der Patienten, welche nicht in der ambulanten Tumornachsorge der Abteilung für Strahlentherapie betreut wurden, in Erfahrung zu bringen, wurde deren Hausärzten ein Fragebogen zugeschickt. Bei 2 von 82 Patienten gelang es trotz wiederholter Bemühungen jedoch nicht, ihre weitere Entwicklung zu verfolgen.

Die Beobachtungen wurden am 31.07.2001 abgeschlossen, daraus ergibt sich eine Nachbeobachtungszeit von minimal 2.0 bis maximal 9.5 Jahren (Median 5.4 Jahre).

Die so ermittelten Daten wurden am Personalcomputer mittels Excel 7.0 und SPSS 10.0 ausgewertet. Die Überlebenszeitanalysen erfolgten anhand der Methode nach Kaplan-Meier.

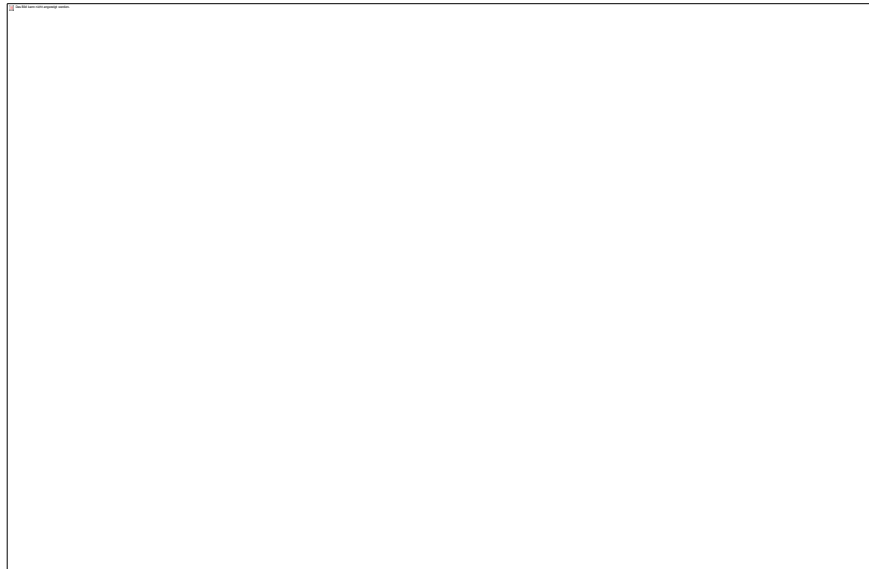
3.2. Charakterisierung des Patientenkollektives

3.2.1. Alters- und Geschlechtsverteilung

Das Patientenkollektiv setzt sich aus 74 (89 %) männlichen und 8 (11 %) weiblichen Personen zusammen. Das Alter der Patienten lag zum Zeitpunkt der Operation zwischen 42 und 77 Jahren, dies sind im Median 63,0 Jahre.

Die Altersverteilung der 82 Patienten ist graphisch in Abbildung 3 dargestellt.

Abbildung 3: Altersverteilung der Patienten

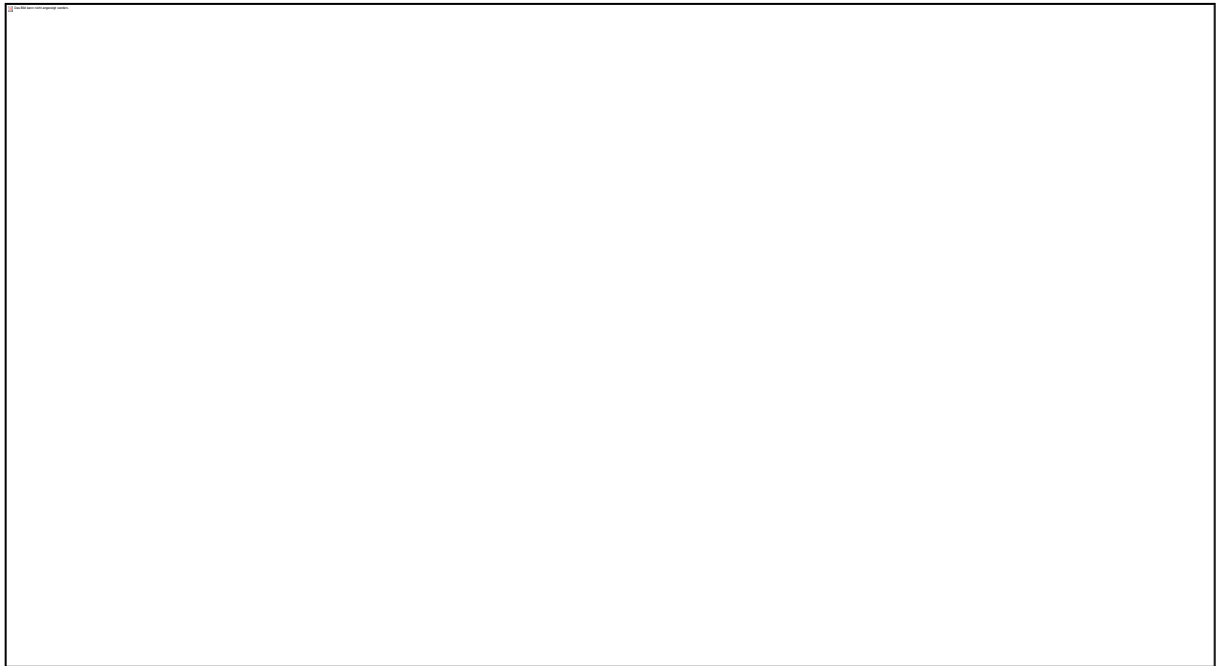


3.2.2. Komorbidität

Das Spektrum der Begleiterkrankungen entspricht weitestgehend der Altersstruktur der Patienten. Dabei waren neben dem altersbedingtem Typ II Diabetes mellitus (11 Patienten) die Erkrankungen des Herz-Kreislaufsystems am häufigsten vertreten. So lag bei 29 der Patienten eine medikamentös behandlungspflichtige arterielle Hypertonie, und bei 27 eine koronare Herzkrankheit vor.

Bei 27 % (22 Patienten) bestand bereits eine pulmonale Vorschädigung. Dabei handelte es sich in der Mehrzahl der Fälle um eine chronisch obstruktive Bronchitis, bei 6 Patienten fiel jedoch eine Tuberkulose oder Silikose in der Erkrankungsanamnese auf. Die Häufigkeit der einzelnen Begleiterkrankungen ist in Abbildung 4 graphisch dargestellt.

Abbildung 4: Begleiterkrankungen



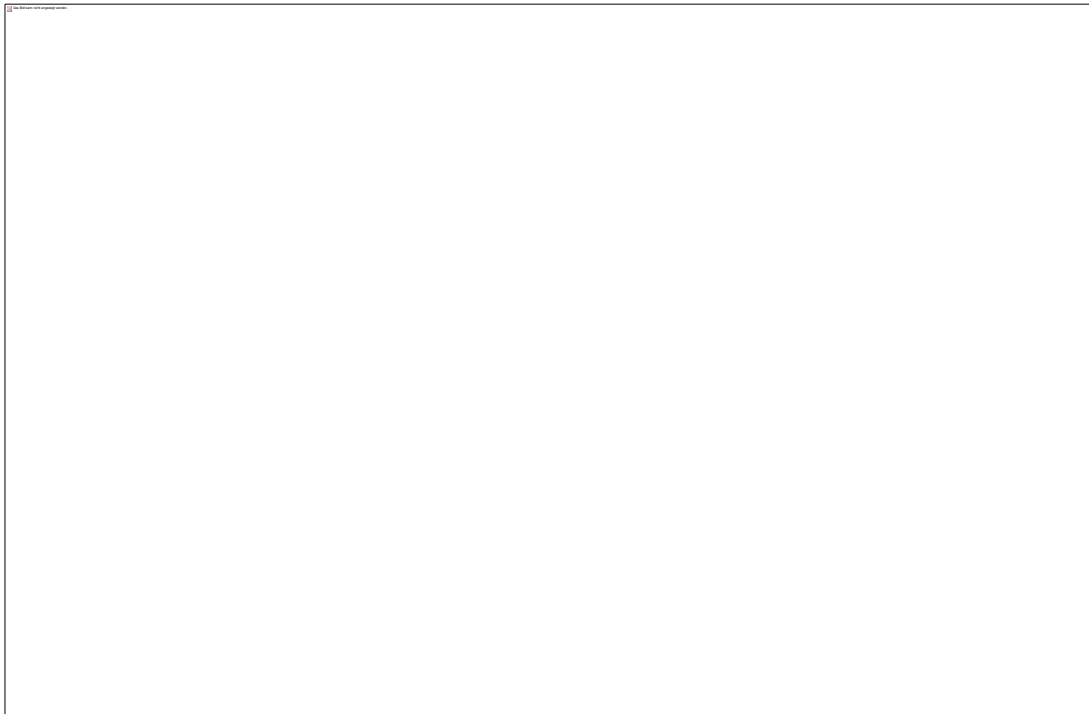
3.2.3. Symptome

Das Bronchialkarzinom wurde bei 36 der 82 Patienten bereits im asymptomatischen Stadium anhand einer aus anderen Gründen angefertigten Röntgenaufnahme des Thorax diagnostiziert. Bei der Dokumentation der initialen Symptomatik waren Mehrfachnennungen möglich.

Dabei waren die am häufigsten beschriebenen Symptome insbesondere Husten, Dyspnoe und Hämoptoe. Bei 12 Patienten wurden die Beschwerden zunächst als Bronchitis oder Pneumonie fehlgedeutet. Gewichtsverlust und Leistungsknick als typische Hinweise auf ein Malignom traten nur bei je 7 beziehungsweise 10 Patienten auf. Seltener wurde über Schmerzen im Thorax- und Rückenbereich, sowie über Heiserkeit und Dysphagie berichtet.

Die Häufigkeit dieser Symptome ist in Abbildung 5 dargestellt.

Abbildung 5: Häufigkeit der Symptome bei Diagnosestellung



3.2.4. Diagnostik

Zur Klärung der Operabilität des Tumors wurde bei allen 82 Patienten eine Röntgenaufnahmen des Thorax in zwei Ebenen, eine Thorax-Computertomographie, eine Abdomensonographie und eine Knochenszintigraphie durchgeführt. Die Bronchoskopie wurde erst in den letzten Jahren Bestandteil der Basisdiagnostik, und wurde daher nur bei einem geringen Teil der Patienten angewendet.

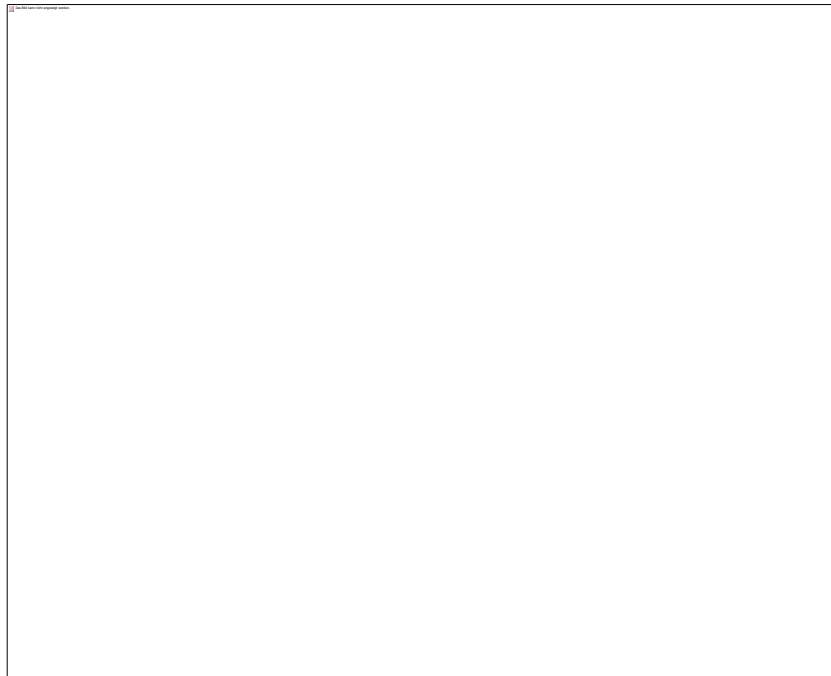
Bei allen Patienten wurde mittels Spirometrie der FEV1-Wert präoperativ zur Sicherung der funktionellen Operabilität und zur Abschätzung der postoperativen Lungenfunktion, sowie unmittelbar vor der Radiotherapie bestimmt. Die Lungenfunktionsparameter, welche zur Verlaufskontrolle jeweils 4 bis 6 Wochen, sowie etwa 3 Monate nach der Bestrahlung bestimmt wurden, liegen nur bei den 13 in der Tumornachsorge der Klinik für Radiologie der FSU Jena betreuten Patienten vor.

Um eine eventuelle prognostische Bedeutung des Hämoglobinwertes herauszufinden, konnte dieser bei 78 der 80 ausgewerteten Patienten unmittelbar vor Beginn und nach Abschluss der Radiotherapie dokumentiert werden. Die verschiedenen Tumormarker CYFRA 21-1 (n = 20), TPA (n = 31), CEA (n = 61), SCC (n = 53) und NSE (n = 38) wurden jeweils vor, sowie nach einem Zeitraum von 4 Wochen bis 3 Monaten nach der Strahlentherapie bestimmt.

3.2.5. Tumorstadium nach UICC und TNM-Klassifikation

Anhand der TNM-Klassifikation wurde für alle Patienten retrospektiv das aktuelle UICC-Tumorstadium nach Mountain (1997) [127, 129] ermittelt. Von den 82 Patienten wurden 5 (6%) im Stadium I und II a operiert, bei 19 (23%) lag ein Stadium II b und bei 45 (56%) ein Stadium III a vor. Ein bereits fortgeschrittenes Tumorstadium III b wurde bei 7 (9%) der Patienten diagnostiziert. Aufgrund des fehlenden Lymphknotenstaging war bei 5 (6%) Patienten die Einteilung in ein UICC-Tumorstadium nicht möglich (siehe Abbildung 6).

Abbildung 6: UICC- Tumorstadien



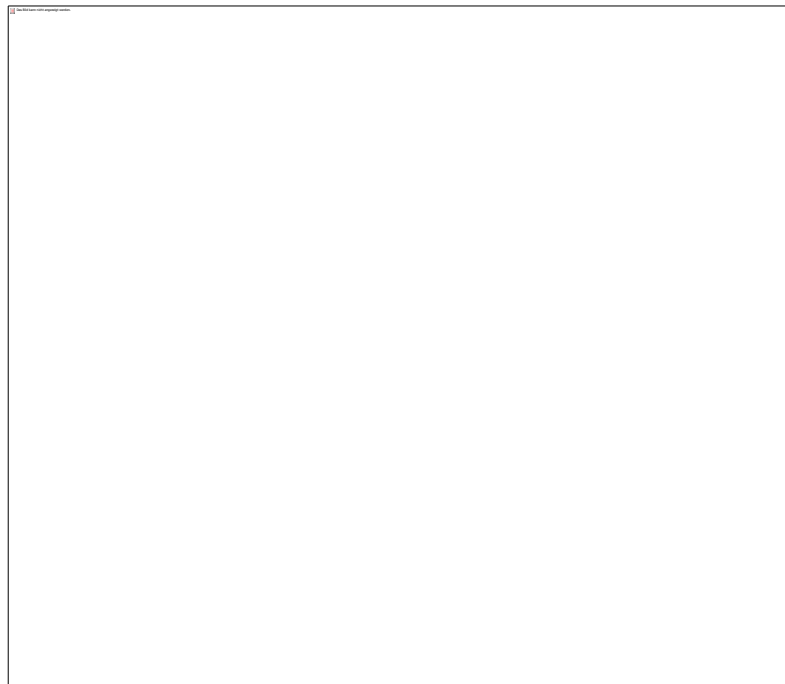
Entsprechend der TNM-Klassifikation wurden 9 Patienten (11 %) einem pT1-Stadium, 43 (52 %) einem pT2-Stadium, 26 (32 %) einem pT3-Stadium und 4 Patienten (5 %) einem pT4-Stadium zugeordnet. Das Lymphknotenstaging ergab bei 15 Patienten (18%) ein pN0-Stadium, bei 27 (33 %) ein pN1-Stadium und bei 35 Patienten (43 %) ein pN2-Stadium. In 5 Fällen (6 %) waren keine oder eine nur ungenügende Anzahl von Lymphknoten entnommen wurden, so dass bei diesen Patienten eine Bestimmung des Lymphknotenstatus nicht möglich war. Da bei allen Patienten zum Zeitpunkt der Operation Fernmetastasen ausgeschlossen waren, ergibt sich für das gesamte Patientenkollektiv ein Stadium M0. Bei 17 Patienten wurde der Tumor hinsichtlich seiner Beziehung zum Lymph- und Gefäßsystem untersucht. Dabei konnte in 13 Fällen ein Einbruch in Lymphgefäße (L1) und in 7 Fällen in venöse Gefäße (V1) nachgewiesen werden.

3.2.6. Tumorhistologie

Da bei der histologischen Differenzierung des Bronchialkarzinoms Geschlechtsunterschiede zu beobachten sind, ist es sinnvoll, die Histologieverteilung bei Männern und Frauen getrennt zu beurteilen. Die Verteilung der Histologietypen ist in den Abbildungen 7 und 8 für beide Geschlechter graphisch dargestellt.

Bei den männlichen Patienten überwiegt das Plattenepithelkarzinom mit 60 % (45 Fälle) deutlich, ein Adenokarzinom lag bei 35 % (26 Fälle) und ein großzelliges Karzinom bei 5 % (4 Fälle) vor.

Abbildung 7: Histologieverteilung (Männer)



Bei den 8 weiblichen Patienten ist trotz ihrer geringen Anzahl eine andere Verteilung der verschiedenen Histologietypen zu beobachten. So wurde bei 62 % der Frauen (5 Fälle) eine Adenokarzinom diagnostiziert, ein Plattenepithelkarzinom lag lediglich bei 25 % (2 Fälle) vor. Bei einer Patientin (13 %) wurde ein großzelliges Karzinom nachgewiesen.

Abbildung 8: Histologieverteilung (Frauen)

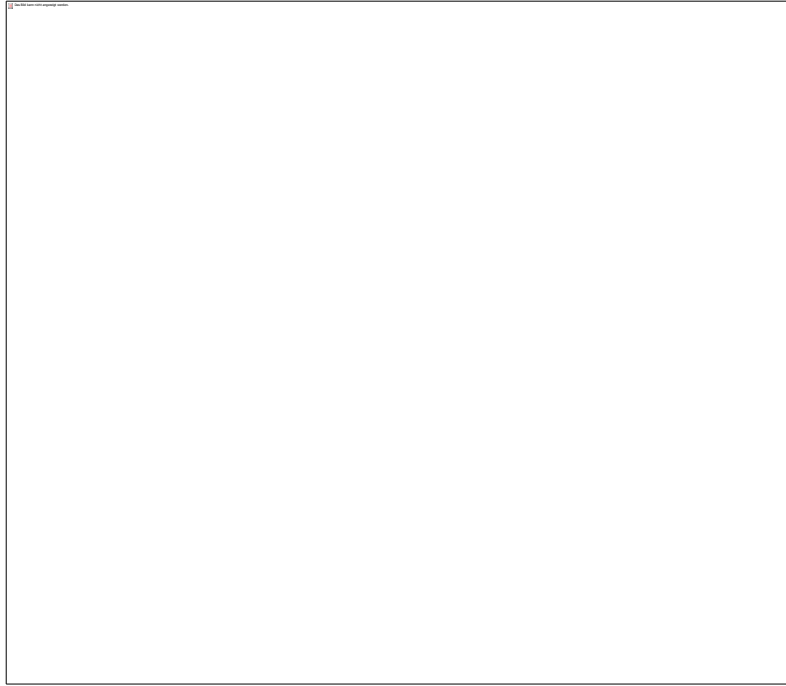
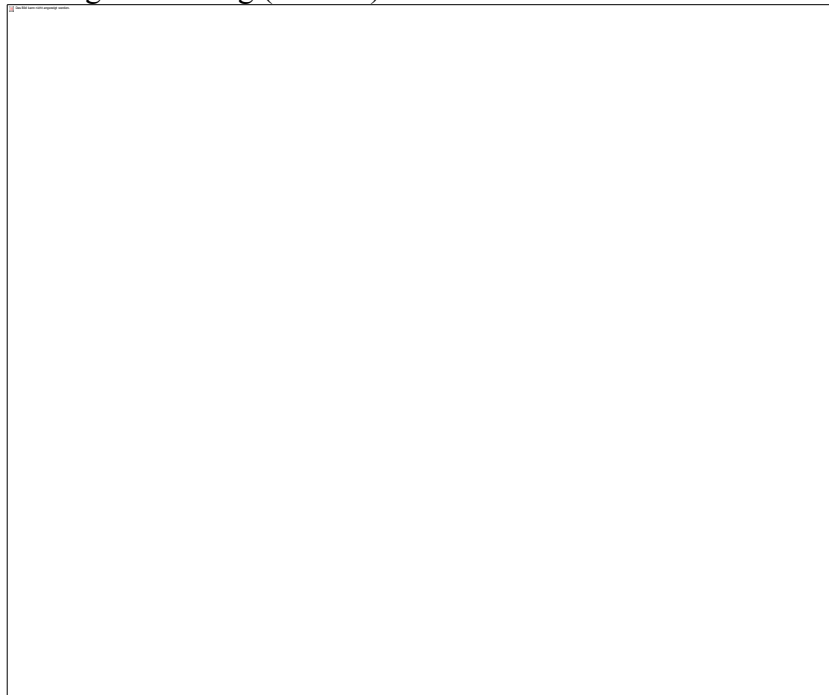


Abbildung 9: Histologieverteilung (Gesamt)



Betrachtet man die histologische Differenzierung des gesamten Patientengutes zusammen, so wird deutlich, dass diese der Histologieverteilung der männlichen Patienten sehr ähnlich ist. Dies erklärt sich aus der Tatsache, dass 89 % der Patienten männlich sind, und somit das Gesamtergebnis maßgeblich beeinflussen.

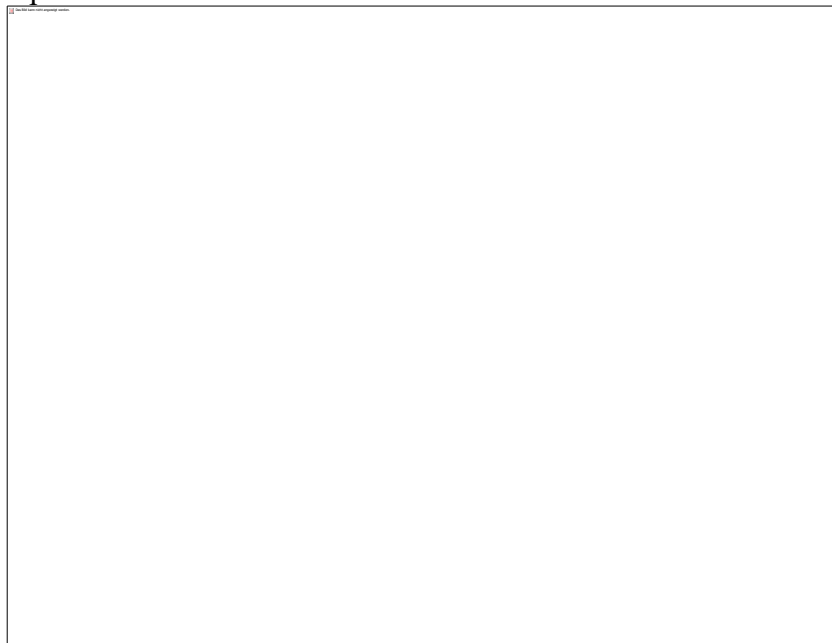
So ist das Plattenepithelkarzinom insgesamt mit 57 % (47 Fälle) am häufigsten vertreten, gefolgt vom Adenokarzinom mit 37 % (31 Fälle) und dem großzelligen Karzinom mit 6 % (5 Fälle). Die histologische Differenzierung aller 82 Patienten ist in Abbildung 9 dargestellt.

Bei der Untersuchung des Ausdifferenzierungsgrades ergab sich bei 4 % der Patienten ein hoch differenzierter (Grading 1), bei 39 % ein mäßig differenzierter (Grading 2) und bei 57 % ein schlecht differenzierter (Grading 3) Tumor.

3.2.7. Operation

Alle 82 Patienten wurden unter kurativer Zielsetzung operiert. Die häufigste Operation war die bei 45 Patienten (55 %) durchgeführte Lobektomie. Aufgrund der Tumorgröße war bei 4 Patienten (5 %) eine Bilobektomie und bei 20 Patienten (25 %) eine Pneumektomie erforderlich. In Abbildung 10 ist die Verteilung der Operationsverfahren graphisch dargestellt.

Abbildung 10: Operationsverfahren



Bei 11 Patienten (14 %) wurde aufgrund der eingeschränkten präoperativen Lungenfunktion zum Beispiel bei pulmonalen Vorerkrankungen, wie chronisch obstruktiver Bronchitis ($n = 5$) und Silikose ($n = 2$) zur Erhaltung des gesunden Lungenparenchyms das betroffene Segment und bei einem Patienten mit Silikose lediglich der Tumor reseziert.

Bei der pathologischen Untersuchung des Resektionsrandes war in 50 Fällen (62 %) kein Resttumor nachweisbar, dies entspricht einer R0-Resektion. 28 Fälle wurden aufgrund mikroskopisch nachweisbarer Tumorzellen als R1-Resektion klassifiziert. Bei vier Patienten lag eine R2-Resektion vor, bei der bereits makroskopisch Resttumor erkennbar war. Alle diese vier Patienten wurden aufgrund des N2-Lymphknotenstatus als Tumorstadium IIIa klassifiziert.

Die Patienten mit R0-Resektion unterschieden sich von denen mit R1-Resektion deutlich in der Größe des Primärtumors (siehe Tabelle 6). So lag bei den Patienten mit R0-Resektion bei 64 % (32 von 50) ein T2-Stadium und bei 18 % (9 von 50) ein T3-Stadium vor. Bei den Patienten mit R1-Resektion wurden hingegen 36 % (10 von 28) in ein T2-Stadium und 50 % (14 von 28) in ein T3-Stadium eingeordnet.

In der Verteilung des Lymphknotenstatus, des UICC-Tumorstadiums und des Gradings waren keine Unterschiede zwischen den beiden Patientengruppen nachweisbar.

Tabelle 6: Tumorgröße und Resektionsstatus

T-Stadium	R0-Resektion (n = 50)	R1-Resektion (n = 28)	R2-Resektion (n = 4)
T1	14 % (n = 7)	7.1 % (n = 2)	0 % (n = 0)
T2	64 % (n = 32)	35.7 % (n = 10)	25 % (n = 1)
T3	18% (n = 9)	50 % (n = 14)	75 % (n = 3)
T4	4 % (n = 2)	7.1 % (n = 2)	0 % (n = 0)

3.2.8. Strahlentherapie

Die Indikation zur postoperativen Radiotherapie wurde bei den Patienten im Stadium II und III aufgrund der Lymphknoteninfiltration und der Ausdehnung des Primärtumors (T3), sowie bei den Patienten im Stadium I aufgrund des intraoperativ verbliebenem Tumorrestes (R1- oder R2-Resektion) gestellt. Mittels computertomographischer Schnittbilder erfolgte individuell die dreidimensionale Therapieplanung. Im Zielvolumen wurde das Tumorbett mit einem Sicherheitsabstand von 1 - 2 cm, sowie die hilären und mediastinalen Lymphknotenstationen erfasst. Um das gesunde Lungenparenchym, das Rückenmark und das Herz, welche die

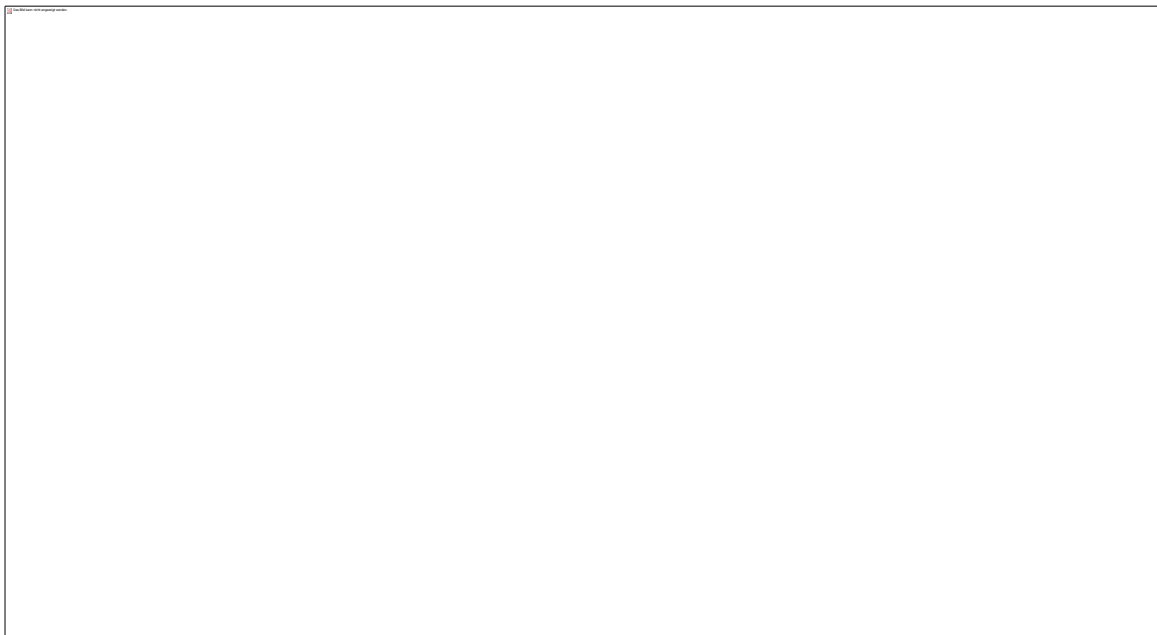
kritischen Organe des Thorax darstellen, optimal zu schonen, wurden Keilfilter und Abschirmblöcke verwendet.

Das gesamte Patientenkollektiv wurde in Megavolttechnik bestrahlt, davon 27 Patienten (33 %) mit Kobalt 60 – Gammastrahlen und 52 Patienten (63 %) mit im Linearbeschleuniger erzeugten ultraharten 15 MeV Photonen. Eine Kombination beider Techniken wurde bei 3 Patienten (4 %) angewendet. Die meist über 3 oder 4 Felder applizierte Gesamtdosis betrug bei den 26 Patienten (31 %), die bis zum Dezember 1994 behandelt wurden 45 oder 46 Gy. Die ab Januar 1995 bestrahlten 55 Patienten (67 %) erhielten eine Gesamtdosis von 50 Gy.

Einem Patienten mit N2-Status wurde zusätzlich ein Boost ad 60 Gy im Bereich der mediastinalen Lymphknoten verabreicht. Das Äquivalentquadrat des anterioren Bestrahlungsfeldes betrug im Median 163.5 cm², dabei streuten die Werte zwischen minimal 72 cm² und maximal 841 cm² (Standartabweichung 109.1).

Zur Fraktionierung erfolgte die Behandlung 5 mal pro Woche mit einer Einzeldosis von meist 2,0 Gy (70 Patienten). In Einzelfällen betrug die tägliche Dosis 1,5 (6 Patienten) oder 1,8 (1 Patient) Gy. Bei 5 Patienten wurden Einzeldosen von 2,0 und 2,5 Gy kombiniert angewendet. Der zeitliche Abstand vom Datum der Operation zum Beginn der Strahlentherapie ist mit Werten zwischen 22 und 216 Tagen sehr breit gestreut. Abbildung 11 stellt diesen Sachverhalt graphisch dar. Rechnerisch ergibt sich ein medianer Zeitabstand von 60 Tagen.

Abbildung 11: Abstand zwischen Operation und Beginn der Strahlentherapie



3.2.9. Akute Nebenwirkungen

Die Klassifikation der akuten Nebenwirkungen erfolgte nach den Common Toxicity Criteria (CTC) in die Toxizitätsgrade 0 bis IV, welche 1997 von der Deutschen Krebsgesellschaft und der Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren (ADT) modifiziert wurden [176]. Diese Klassifikation stimmt weitestgehend mit den 1995 veröffentlichten Toxizitätskriterien der Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) und der European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) überein [38].

Zur Charakterisierung der im vorliegenden Patientengut beschriebenen Nebenwirkungen sind Auszüge aus dieser Klassifikation in Tabelle 7 dargestellt.

Tabelle 7: Klassifikation ausgewählter akuter Nebenwirkungen nach CTC [180]

➤ **Gastrointestinaltrakt**

Ösophagitis	0°	keine
	I°	geringes Wundsein, Erytheme oder schmerzlose Erosionen
	II°	mäßig schmerzhafte Erytheme, Ödeme oder Erosionen, oder mäßige Dysphagie, keine Analgetika nötig
	III°	stark schmerzhafte Dysphagie, Ödeme oder Ulzera; keine feste Nahrungsaufnahme möglich oder Analgetika nötig
	IV°	kompletter Verschluss oder Perforation; enterale oder parenterale Ernährung
Erbrechen	0°	kein
	I°	gering (1 / Tag)
	II°	mäßig (2-5 / Tag)
	III°	stark (6-10 / Tag)
	IV°	bedrohlich (> 10 / Tag) oder parenterale Ernährung

➤ **Lunge**

Dyspnoe	0°	keine
	I°	keine Symptome, pathologischer Lungenfunktionstest
	II°	Dyspnoe unter starker Belastung
	III°	Dyspnoe unter normaler Belastung
	IV°	Ruhedyspnoe
Pneumonitis	0°	keine
	I°	Röntgenzeichen ohne Symptome
	II°	geringe Symptome, Steroide nötig
	III°	starke Symptome, Sauerstoff nötig
	IV°	assistierte Beatmung nötig
Lungenfunktion	0°	> 90 %
	I°	76 – 90 %
	II°	51 – 75 %
	III°	26 – 50 %
	IV°	≤ 25 %

➤ **Haut** (im Bestrahlungsfeld)

Hautreaktion	0°	keine
	I°	geringes Erythem, Epilation, trockene Desquamation, reduzierte Schweißsekretion
	II°	mäßiges Erythem, vereinzelt feuchte Epitheliolysen (< 50 %), mäßiges Ödem, lokale Therapie nötig
	III°	ausgeprägtes Erythem, konfluierende feuchte Epitheliolysen (> 50 %), starkes Ödem, intensive lokale Therapie nötig
	IV°	tiefe Ulzera, Hämorrhagie oder Nekrose, operative Therapie nötig

3.2.10. Nachsorgeuntersuchungen

Die in der Abteilung für Strahlentherapie der FSU Jena behandelten Patienten werden, soweit möglich nach Absprache mit den Kollegen der Klinik für Chirurgie und den Hausärzten, ambulant in der Tumornachsorge betreut. Vom Tumorzentrum Jena e.V. wurde dazu ein spezielles Schema, welches sich an den Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie orientiert, entwickelt. Die Nachsorgeuntersuchungen erfolgen dabei in den ersten 3 Jahren in 3-monatigen und im 4. und 5. Jahr in 6-monatigen Abständen. Ab dem 6. Jahr nach Abschluss der Therapie wird eine jährliche Untersuchung empfohlen.

Tabelle 8: Nachsorgeschema bei Patienten mit nichtkleinzelligem Bronchialkarzinom [21]

Zeit in Monaten	1. Jahr					2. Jahr				3. Jahr				4. Jahr		5. Jahr		jährlich
	1,5	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	42	48	54	60	
Anamnese, klin. Untersuchung	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Labor ²	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Rö-Thorax	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Lungenfunktion	x		x		x													
Abdomen-Sono			x		x		x		x		x		x		x		x	x
Knochenszintigraphie und Schädel-CT nur bei klinischen Symptomen																		
CT-Thorax nach - Pneumektomie - Lobektomie			x		x		x			x			x		x		x	x
	nur bei Verdacht auf Rezidiv																	
Bronchoskopie		x	x		x		x		x		x		x		x		x	x
TÖES ³			x		x		x		x		x		x		x		x	x

²Labor: BB, BSG, Transaminasen, Tumormarker (CEA, NSE, SCC, CYFRA)
Transösophageale Endosonographie

³TÖES:

3.2.11. Zusammenfassung der Patienteneigenschaften

Tabelle 9: Eigenschaften der Patienten

Geschlecht	männlich	74	89 %
	weiblich	8	11 %
UICC-Stadium	I	3	4 %
	II a	1	2 %
	II b	19	23 %
	III a	45	56 %
	Unbekannt	5	6 %
T-Stadium	T1	9	11 %
	T2	43	52 %
	T3	26	32 %
	T4	4	5 %
N-Stadium	N0	11	13 %
	N1	31	38 %
	N2	35	43 %
	unbekannt	5	6 %

M-Stadium	M0	82	100 %
Histologie	Plattenepithelkarzinom	44	57 %
	Adenokarzinom	31	37 %
	Großzelliges Karzinom	5	6 %
Grading	G1	3	4 %
	G2	32	39 %
	G3	47	57 %
OP-Technik	Segmentresektion	11	14 %
	Lobektomie	45	56 %
	Bilobektomie	4	5 %
	Pneumektomie	20	25 %
	Tumorexstirpation	1	1 %
Resektionsrand	R0	50	62 %
	R1	27	33 %
	R2	4	5 %
Art der Strahlung	Kobalt 60	27	33 %
	Bremsstrahlung 15 MeV	52	63 %
	beide kombiniert	3	4 %
Einzeldosis	1,5 Gy	6	7 %
	1,8 Gy	1	1 %
	2,0 Gy	70	85 %
	2,0 / 2,5 Gy	5	6 %
Gesamtdosis	45 Gy	11	13 %
	46 Gy	15	18 %
	50 Gy	53	65 %
	50,4 Gy	1	1 %
	51 Gy	1	1 %
	54 Gy	1	1 %
Anzahl der Felder	2	5	6 %
	3	37	45 %
	4	34	41 %
	5	4	5 %
	6	1	1 %

4. Ergebnisse

4.1. Überlebenszeitanalysen

Da trotz wiederholter Bemühungen der weitere Krankheitsverlauf von drei Patienten nicht ermittelt werden konnte, beziehen sich die der folgenden Überlebenszeitanalysen nach Kaplan-Meier jeweils auf die Daten von 80 der insgesamt 82 Patienten. Die Beobachtungen wurden für alle Patienten am 31.07.2001 abgeschlossen, so dass sich daraus eine Nachbeobachtungszeit von minimal 2.0 bis maximal 9.5 Jahren (Median 5.4 Jahre) ergibt.

4.1.1. Gesamtüberleben und tumorspezifisches Überleben

12 Monate nach Beendigung der Strahlentherapie waren 25 der 80 Patienten verstorben, nach 36 und 60 Monaten betrug deren Anzahl 47 bzw. 50. Daraus ergeben sich Gesamtüberlebensraten von 68.3 % nach einem, sowie 39.7 % nach drei und 34.8 % nach fünf Jahren. Die entsprechende graphische Darstellung zeigt Abbildung 12. Die mediane Überlebenszeit nach Therapieende betrug 25.9 Monate.

Abbildung 12: Gesamtüberleben



Sieben der 80 Patienten (8.7 %) verstarben aufgrund nichttumorbedingter Erkrankungen. Dabei führten bei je einem Patienten ein Blasenkarzinom, ein rupturiertes Aortenaneurysma, ein akuter Myokardinfarkt und eine respiratorische Globalinsuffizienz bei chronisch obstruktiver Bronchitis unmittelbar zum Tod. Bei drei der sieben Patienten blieb die genaue Todesursache unbekannt. Die 5-Jahresüberlebensrate des in Abbildung 13 dargestellten tumorspezifischen Überlebens betrug 40.3 %, die mediane Überlebenszeit 26.5 Monate.

Abbildung 13: Tumorspezifisches Überleben



4.1.2. Lokalrezidivfreies Überleben

Ein Lokalrezidiv in der Region des Primärtumors entwickelte sich innerhalb des ersten Jahres nach Therapieende bei 18 Patienten, nach 3 Jahren waren 27, und nach 5 Jahren 29 Patienten betroffen. Das rezidivfreie Überleben betrug somit 75.3 % nach einem, 62.5 % nach drei und 58.7 % nach fünf Jahren (siehe Abbildung 14). Für das mediane rezidivfreie Überleben ergaben sich 74.2 Monate. Die mediane Überlebenszeit nach Diagnosestellung des Lokalrezidivs betrug 4.5 Monate.

Abbildung 14: Lokalrezidivfreies Überleben



4.1.3. Fernmetastasenfreies Überleben

Fernmetastasen entwickelten sich bei insgesamt 32 (40 %) Patienten. Dabei waren 25 der 32 Patienten bereits im ersten Jahr nach Therapieende betroffen. Die sieben weiteren Patienten erkrankten alle bis zum Ende des dritten Jahres. Nach einem Zeitraum von mehr als 3 Jahren wurden bei keinem Patienten Fernmetastasen diagnostiziert.

Für die Rate des fernmetastasenfreien Überlebens ergaben sich somit 66.2 % nach einem, sowie 58.1 % nach drei und fünf Jahren. Die mediane fernmetastasenfreie Überlebenszeit betrug 70.4 Monate. Nach Diagnosestellung der Fernmetastasen betrug die mediane Überlebenszeit 3.4 Monate.

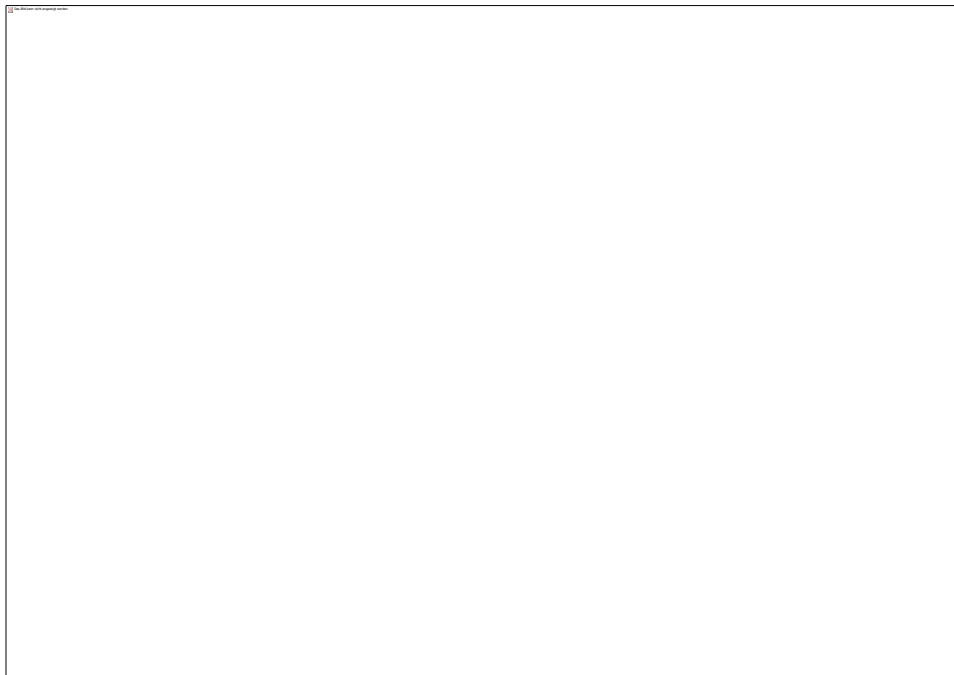
In Abbildung 15 ist das fernmetastasenfreie Überleben graphisch dargestellt.

Abbildung 15: Fernmetastasenfreies Überleben



Die Fernmetastasen waren am häufigsten im Skelettsystem und im Zentralen Nervensystem lokalisiert. In absteigender Häufigkeit folgten Metastasen im Lungenparenchym und Pleura. In einzelnen Fällen die Metastasierung in Leber, Nieren und Nebennieren. Die Häufigkeit der von der Metastasierung betroffenen Organe ist in Abbildung 16 graphisch dargestellt.

Abbildung 16: Lokalisation und Häufigkeit der Fernmetastasen



4.1.4. Ereignisfreies Überleben

Bei insgesamt 47 Patienten (59 %) wurden Fernmetastasen und / oder ein Lokalrezidiv im Bereich des Primärtumors diagnostiziert. Dabei erfolgte dieses Fortschreiten der Erkrankung bei 34 der 47 Patienten (72 %) bereits in den ersten 12 Monaten nach Beendigung der Strahlentherapie. Für die Raten des ereignisfreien Überlebens ergaben sich 56.9 % nach einem, 42.5 % nach drei und 38.4 % nach fünf Jahren (siehe Abbildung 17). Die mediane ereignisfreie Überlebenszeit 51.8 Monate.

Abbildung 17: Ereignisfreies Überleben



4.1.5. Überleben in Abhängigkeit von patientenbedingten Faktoren

➤ **Alter**

Um einen eventuellen Einfluss des Alters aufzudecken, wurden die Patienten entsprechend ihrem Alter in zwei Gruppen eingeteilt, wobei sich in den beiden Gruppen jeweils eine ähnliche Stadienverteilung ergab. Bei der Einteilung in < 65 Jahre ($n = 52$) und ≥ 65 Jahre ($n = 28$) zeigte sich ein deutlicher – jedoch statistisch nicht signifikanter – Unterschied ($p = 0.1727$).

So betrug die 5-Jahresüberlebensrate der Patienten < 65 Jahre 47.1 % verglichen mit 27.3 % bei den Patienten ≥ 65 Jahre. Auch die mediane Überlebenszeit der jüngeren Patienten lag mit 49.0 Monaten versus 25.9 Monaten bei den älteren Patienten deutlich höher.

Während sich bei der Einteilung der Patienten in < 70 Jahre ($n = 68$) und ≥ 70 Jahre ($n = 12$) in der 5-Jahresüberlebensrate mit 43.6 % (< 70 Jahre) versus 22.9 % (≥ 70 Jahre) tendenziell ähnliche – jedoch ebenfalls nicht signifikante – Ergebnisse zeigten, waren die medianen Überlebenszeiten – wohl am ehesten aufgrund der geringen Patientenzahl in der zweiten Gruppe –

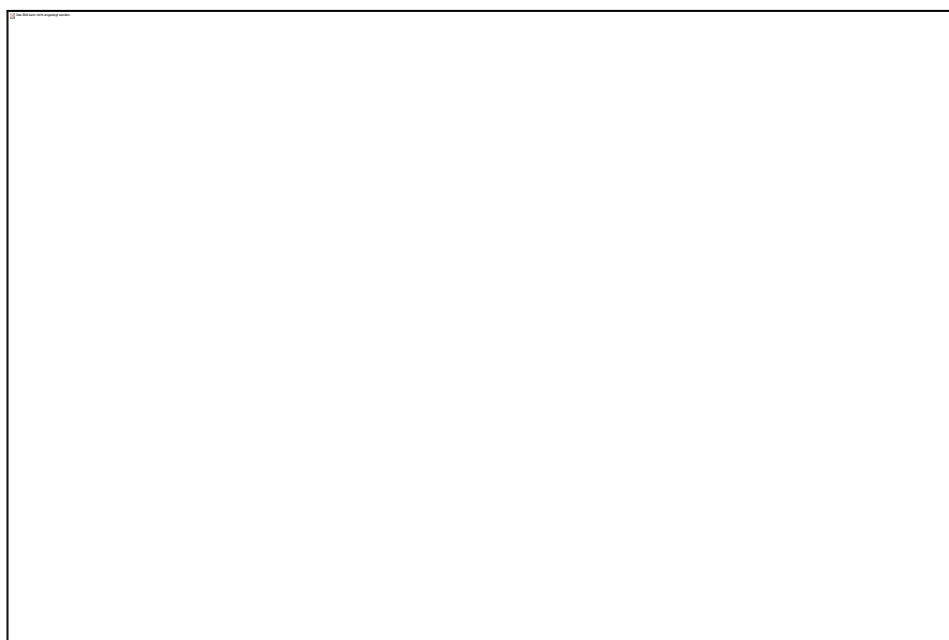
mit 26.5 (< 70 Jahre) versus 26.0 Monaten (≥ 70 Jahre) nahezu identisch.

➤ Symptomatik

Im Vergleich der Überlebensdaten der Patienten, bei denen bei Diagnosestellung bereits tumorbedingte Symptome vorlagen (S+), mit den Patienten, bei denen das Bronchialkarzinom zufällig diagnostiziert wurde (S-), waren keinerlei Unterschiede nachweisbar.

Beide Patientengruppen wiesen sowohl ähnliche 5-Jahresüberlebensraten (42.7(S+) versus 38.0 %(S-)), als auch ähnliche mediane Überlebenszeiten (26.1 (S+) versus 26.5 Monate (S-)) auf. Die Überlebenskurven in Abhängigkeit vom Vorhandensein tumorbedingter Symptome sind in Abbildung 18 dargestellt.

Abbildung 18: Gesamtüberleben in Abhängigkeit von der Symptomatik



Bei der Betrachtung der einzelnen angegebenen Symptome war einzig bei einem Gewichtsverlust von mindestens 5 % innerhalb von 3 Monaten eine prognostische Bedeutung erkennbar. Die 12 betroffenen Patienten zeigten eine deutlich – statistisch jedoch nicht signifikant ($p = 0.0975$) – schlechtere 5-Jahresüberlebensrate (25.0 versus 43.1 %) und mediane Überlebenszeit (11.2 versus 27.6 Monate) als die Patienten der Vergleichsgruppe.

Für die übrigen aufgeführten Symptome, wie Heiserkeit, Husten, Dyspnoe, Hämoptoe, Thoraxschmerzen, Dysphagie und Leistungsknick ergab sich keine nachweisbare Beeinflussung der Überlebenszeit.

4.1.6. Überleben in Abhängigkeit von tumorbedingten Faktoren

➤ T-Stadium

Nachdem die 8 Patienten mit einem T1-Stadium (5-JÜR 46.8 %, mediane ÜLZ 25.9 Monate) aufgrund ihrer geringen Anzahl von den Berechnungen ausgeschlossen wurden, zeigte sich eine statistisch signifikante ($p = 0.034$) prognostische Bedeutung der Größe des Primärtumors. So sank die 5-Jahresüberlebensrate von 47.5 % im Stadium T2 ($n = 42$) auf 31.9 % im Stadium T3 ($n = 25$) und 0 % im Stadium T4 ($n = 4$) ab. Auch die mediane Überlebenszeit verhielt sich mit 49.0 Monaten im Stadium T2, 26.1 Monaten im Stadium T3 und 6.3 Monaten im Stadium T4 umgekehrt proportional zur Tumorgroße. Ein Einfluss der Größe des Primärtumors auf das rezidiv- und fernmetastasenfreie Überleben konnte nicht nachgewiesen werden.

➤ N-Stadium

Im Vergleich der Überlebensdaten in Abhängigkeit vom Ausmaß des Lymphknotenbefalls ergaben sich keine nachweisbaren Unterschiede. Die 5-Jahresüberlebensraten der Patienten waren mit 42.2 % im Stadium N0 ($n = 10$), 43.6 % im Stadium N1 ($n = 31$) und 41.3 % im Stadium N2 ($n = 33$) nahezu identisch. Die medianen Überlebenszeiten wiesen mit 47.1 Monaten im Stadium N0, 33.6 Monaten im Stadium N1 und 25.0 Monaten im Stadium N2 eine erkennbare, jedoch statistisch nicht signifikante ($p = 0.7804$) Korrelation zum Ausmaß des Lymphknotenbefalls auf. Eine Beeinflussung des rezidiv- und fernmetastasenfreien Überlebens war ebenfalls nicht nachweisbar.

Bei der Betrachtung der Tumorgröße für die verschiedenen Lymphknotenstadien war bei den Patienten mit dem Lymphknotenstatus N0 ein deutlich häufigeres Auftreten der fortgeschritteneren Tumorstadien T3 und T4 nachweisbar (siehe Tabelle 10), so dass bei diesen Patienten die Indikation zur postoperativen Radiatio primär aufgrund der Tumorgröße gestellt wurden war, während bei den übrigen Patienten vor allem der Lymphknotenbefall zur Bestrahlung führte. Die Analyse des Resektionsstatus zeigte, dass alle vier Patienten mit makroskopisch verbliebenem Tumorrest (R2) einen N2-Lymphknotenbefall aufwiesen, die Verteilung des Resektionsstatus R0 und R1 war hingegen in allen drei Patientengruppen ähnlich.

Tabelle 10: Verteilung von Tumorgröße und Resektionsstatus für die Tumorstadien N0 - N2

	N0 (n = 11)	N1 (n = 31)	N2 (n = 35)
T1	0 % (n = 0)	7 % (n = 2)	17 % (n = 6)
T2	46 % (n = 5)	61 % (n = 19)	46 % (n = 16)
T3	36 % (n = 4)	29 % (n = 9)	34 % (n = 12)
T4	18 % (n = 2)	3 % (n = 1)	3 % (n = 1)
R0	64 % (n = 7)	58 % (n = 18)	66 % (n = 23)
R1	36 % (n = 4)	42 % (n = 13)	23 % (n = 8)
R2	0 % (n = 0)	0 % (n = 0)	11 % (n = 4)

➤ UICC-Tumorstadium

Trotz der geringen Patientenzahlen in den niedrigen Tumorstadien ergab sich eine deutliche, wenn auch statistisch nicht signifikante ($p = 0.08$) Abhängigkeit der Überlebenszeit vom UICC-Tumorstadium. So betrug die 5-Jahresüberlebensrate im Stadium I ($n = 5$) 60 %, und sank dann kontinuierlich auf 50 % im Stadium IIa ($n = 2$), 47.4 % im Stadium IIb ($n = 19$) und 42.1 % im Stadium IIIa ($n = 35$) ab. Alle 7 Patienten im Tumorstadium IIIb waren nach 5 Jahren verstorben.

Auch die mediane Überlebenszeit zeigte mit 53.4 Monaten im Stadium I, 25.9 Monaten im Stadium IIa, 27.6 Monaten im Stadium IIb, 33.6 Monaten im Stadium IIIa und 7.9 Monaten im Stadium IIIb eine tendenzielle Abhängigkeit vom Tumorstadium.

Abbildung 19 zeigt das Gesamtüberleben für die UICC-Tumorstadien I bis IIIb.

Abbildung 19: Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom Tumorstadium



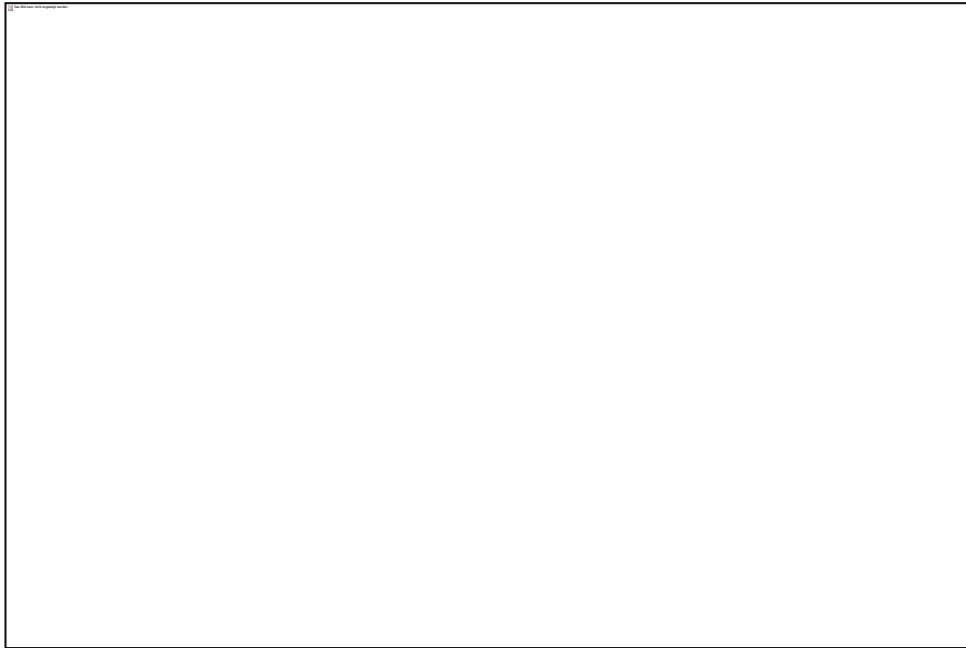
➤ Tumorhistologie

Beim Vergleich der Überlebensdaten in Abhängigkeit von der Tumorhistologie zeigten sich bei den Patienten mit Plattenepithelkarzinomen deutlich bessere - jedoch statistisch nicht signifikante - Ergebnisse, als bei den Patienten mit Adenokarzinomen. So betrug die 5-Jahresüberlebensrate bei den Patienten mit Plattenepithelkarzinomen 47.9 % verglichen mit 32.0 % bei den Patienten mit Adenokarzinomen ($p = 0.065$) (siehe Abbildung 20). Auch die mediane Überlebenszeit war mit 49.0 Monaten in der Gruppe der Plattenepithelkarzinome versus 21.9 Monaten in der Gruppe der Adenokarzinome wesentlich höher.

Zu einem ähnlichen Ergebnis gelangte die Analyse des rezidivfreien Überlebens. Von den Patienten mit Plattenepithelkarzinomen war nach fünf Jahren bei 63.8 % kein Lokalrezidiv nachweisbar, währenddessen betrug deren Anteil bei den Patienten mit Adenokarzinomen nur 45.4 % ($p = 0.099$). Für die mediane rezidivfreie Überlebenszeit ergaben sich 80.5 Monate bei den Patienten mit Plattenepithelkarzinomen, hingegen nur 56.0 Monate bei den Patienten mit Adenokarzinomen.

Auch das Auftreten von Fernmetastasen wurde häufiger in der Gruppe der Patienten mit Adenokarzinomen beobachtet. In dieser Gruppe waren bei 51.8 % nach fünf Jahren keine Metastasen nachweisbar, bei den Patienten mit Plattenepithelkarzinomen betrug ihr Anteil hingegen 66.5 % ($p = 0.32$). Aufgrund ihrer geringen Anzahl ($n = 5$) wurden die Patienten mit großzelligem Bronchialkarzinom nicht in die Signifikanzanalyse einbezogen.

Abbildung 20: Gesamtüberleben in Abhängigkeit von der Tumorhistologie



➤ Grading

Bei der Betrachtung der Überlebensdaten in Abhängigkeit vom histologischen Differenzierungsgrad, wurde dessen statistisch signifikante prognostische Bedeutung deutlich. Da sich im Patientenkollektiv lediglich drei Patienten mit gut differenzierten Bronchialkarzinomen (G1) befanden, bezieht sich die folgende Auswertung insbesondere auf den Vergleich mäßig (G2) und undifferenzierter (G3) Tumoren.

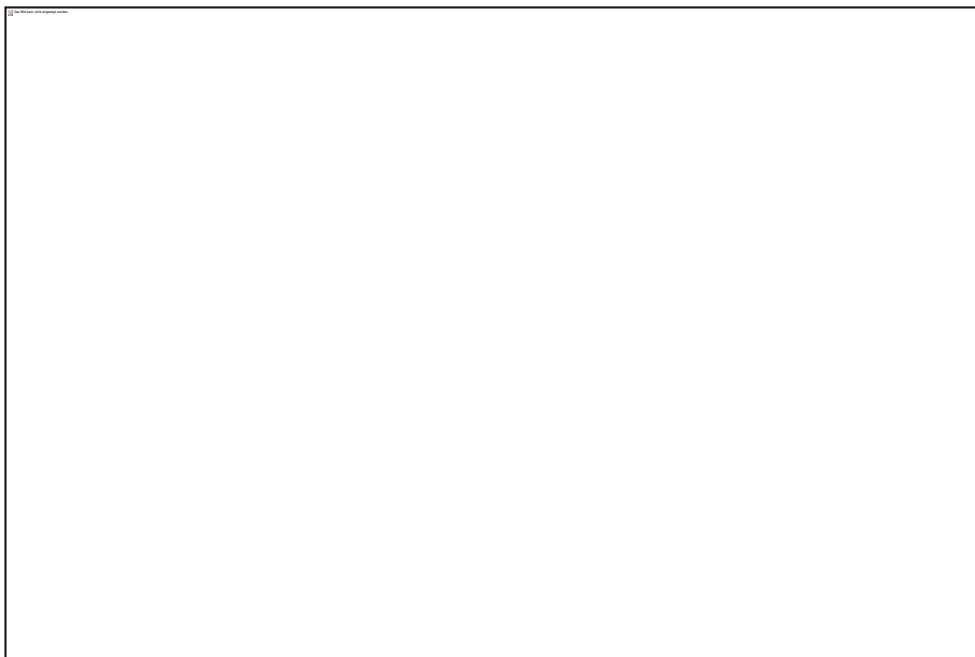
Dabei zeigten sich im Gegensatz zu den Patienten mit schlecht und undifferenzierten Tumoren (G3, $n = 46$) bei den Patienten mit mäßig differenzierten Bronchialkarzinomen (G2, $n = 30$) fünf Jahre nach Beendigung der Strahlentherapie signifikant bessere Ergebnisse sowohl im Gesamtüberleben (56.2 % versus 27.9 %), als auch im lokalrezidivfreien (79.0 % versus 44.4 %) und fernmetastasenfreien (71.4 % versus 47.2 %) Überleben (siehe Tabelle 11).

Tabelle 11: Überleben in Abhängigkeit vom Grading

	5-JÜR	5 J. rezidivfreies Überleben	5 J. metastasenfreies Überleben
G 2 (n = 30)	56.2 %	79.0 %	71.4 %
G 3 (n = 46)	27.9 %	44.4 %	47.2 %
p	0.0117	0.0018	0.0485

In Abbildung 21 sind die Überlebenskurven für die drei histologischen Differenzierungsgrade dargestellt.

Abbildung 21: Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom Differenzierungsgrad (Grading)



4.1.7. Überleben in Abhängigkeit von operationsbedingten Faktoren

➤ **Operationsverfahren**

Bei der Auswertung der verschiedenen Operationsverfahren hinsichtlich ihrer Überlebenszeit konnte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den mittels Lobektomie, und den mittels Pneumektomie behandelten Patienten nachgewiesen werden.

So betrug die 5-Jahresüberlebensrate nach Pneumektomie – obwohl die fortgeschritteneren Tumorstadien in dieser Patientengruppe deutlich häufiger vertreten waren (siehe Tabelle 12) – 44.9 % verglichen mit 37.5 % nach Lobektomie (n = 43) (p = 0.35).

Auch in der Lokalrezidivrate war dieser tendenzielle Unterschied nachweisbar. So waren fünf Jahre nach Therapieende 73.7 % der pneumektomierten Patienten rezidivfrei, in der Gruppe der 43 Lobektomiepatienten dagegen nur 50.1 % ($p = 0.17$) (siehe Abbildungen 22 und 23).

Um einen möglichen Einfluss des Resektionsstatus auf dieses Ergebnis aufzudecken, wurde dessen Verteilung für die Operationsverfahren Lobektomie und Pneumektomie untersucht. Dabei zeigten sich jedoch – wie aus Tabelle 12 ersichtlich – ähnliche Verteilungsmuster, so dass eine Beeinflussung der Überlebensdaten durch den Resektionsstatus auszuschließen ist.

Beim gemeinsamen Vergleich der mittels Lobektomie oder Bilobektomie behandelten Patienten ($n = 47$) mit den Patienten, bei denen eine Pneumektomie vorgenommen wurde ($n = 21$) zeigten sich mit 5-Jahresüberlebensraten von 36.1 % versus 44.9 % und medianen Überlebenszeiten von 26.0 versus 49.0 Monaten ähnliche – jedoch ebenfalls statistisch nicht signifikante - Ergebnisse zugunsten der Patienten, bei denen die Pneumektomie durchgeführt wurden war.

Tabelle 12: Stadienverteilung und Resektionsstatus für die Operationsverfahren Lobektomie und Pneumektomie

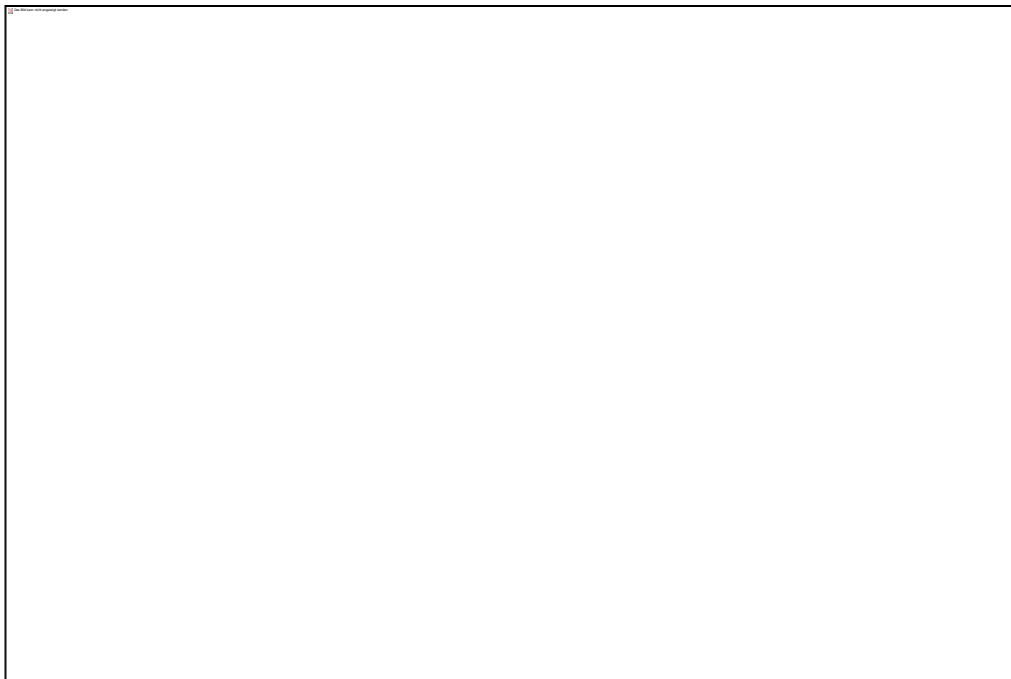
	Lobektomie (n = 45)	Pneumektomie (n = 21)
I	9.3 % (n = 4)	0 % (n = 0)
II a	4.7 % (n = 2)	0 % (n = 0)
II b	27.9 % (n = 12)	29 % (n = 6)
III a	48.8 % (n = 21)	57.1 % (n = 12)
III b	9.3 % (n = 4)	14.3 % (n = 3)
R0	68.9 % (n = 31)	61.9 % (n = 13)
R1	28.9 % (n = 13)	38.1 % (n = 8)
R2	2.2 % (n = 1)	0 % (n = 0)

Aufgrund der geringen Anzahl der mittels Segmentresektion ($n = 10$) oder Bilobektomie ($n = 4$) behandelten Patienten sind diese Operationsverfahren nur bedingt beurteilbar. Mit 5-Jahresüberlebensraten von 37.5 % nach Segmentresektion und 25 % nach Bilobektomie unterscheiden sich diese Operationsmethoden wahrscheinlich nicht von der Lobektomie.

Abbildung 22: Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom Operationsverfahren



Abbildung 23: Rezidivfreies Überleben in Abhängigkeit vom Operationsverfahren



➤ **Resektionsstatus**

Die Analyse der Überlebensraten in Abhängigkeit vom intraoperativ verbliebenem Tumorrest ergab einen tendenziell erkennbaren, jedoch statistisch nicht signifikanten Zusammenhang. Bei

den 47 Patienten, bei denen weder makroskopisch, noch mikroskopisch verbliebene Tumorreste nachweisbar waren (R0-Resektion), betrug bei einer medianen Überlebenszeit von 47.1 Monaten die 5-Jahresüberlebensrate 43.4 %. Wurden hingegen mikroskopisch verbliebene Tumorzellen nachgewiesen (R1-Resektion), so verschlechterte sich bei den betroffenen 28 Patienten die 5-Jahresüberlebensrate auf 37.4 % (siehe Abbildung 24), sowie die mediane Überlebenszeit auf 21.7 Monate ($p = 0.18$).

Ähnliche - jedoch ebenfalls nicht statistisch signifikante ($p = 0.53$) - Ergebnisse zeigten sich beim Vergleich der lokalrezidivfreien Überlebensraten. So war nach fünf Jahren bei 62.5 % der Patienten mit R0-Resektion kein Lokalrezidiv nachweisbar, während dies nur auf 52.5 % der Patienten mit R1-Resektion zutraf (siehe Abbildung 25). Auch die mediane rezidivfreie Überlebenszeit war mit 77.2 Monaten nach R0-Resektion gegenüber 60.5 Monaten nach R1-Resektion deutlich höher.

Keine Abhängigkeit vom Resektionsstatus zeigte hingegen die Häufigkeit von Fernmetastasen. So waren die 5-Jahresüberlebensraten für das fernmetastasenfreie Überleben mit 58.1 % bei den Patienten nach R0-Resektion und 59.3 % bei den Patienten mit R1-Resektion nahezu identisch.

Die Patienten, bei denen intraoperativ makroskopisch sichtbares Tumorgewebe belassen werden musste (R2-Resektion), wurden aufgrund ihrer geringen Anzahl ($n = 4$) nicht in die Signifikanzanalysen einbezogen.

Abbildung 24: Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom Resektionsstatus



Abbildung 25: Rezidivfreies Überleben in Abhängigkeit vom Resektionsstatus



4.1.8. Überleben in Abhängigkeit von strahlentherapiebedingten Faktoren

➤ Gesamtdosis

Bei ähnlicher Stadienverteilung (siehe Tabelle 13) wiesen die Patienten (n = 55), denen eine Gesamtbestrahlungsdosis von mindestens 50.0 Gy appliziert wurde, – verglichen mit den Patienten, deren Gesamtdosis 45 oder 46 Gy betrug – eine deutlich bessere Gesamtüberlebensrate auf (siehe Abbildung 26). Dies zeigte sich sowohl in der 5-Jahresüberlebensrate (46.2 versus 26.2 %), als auch in der medianen Überlebenszeit (47.1 versus 20.4 Monate). Bei der Überprüfung mittels Log Rang Test erwiesen sich diese Unterschiede jedoch nicht als statistisch signifikant ($p = 0.064$).

Tabelle 13: Stadienverteilung für die Gesamtdosen 45/46 Gy und 50 Gy

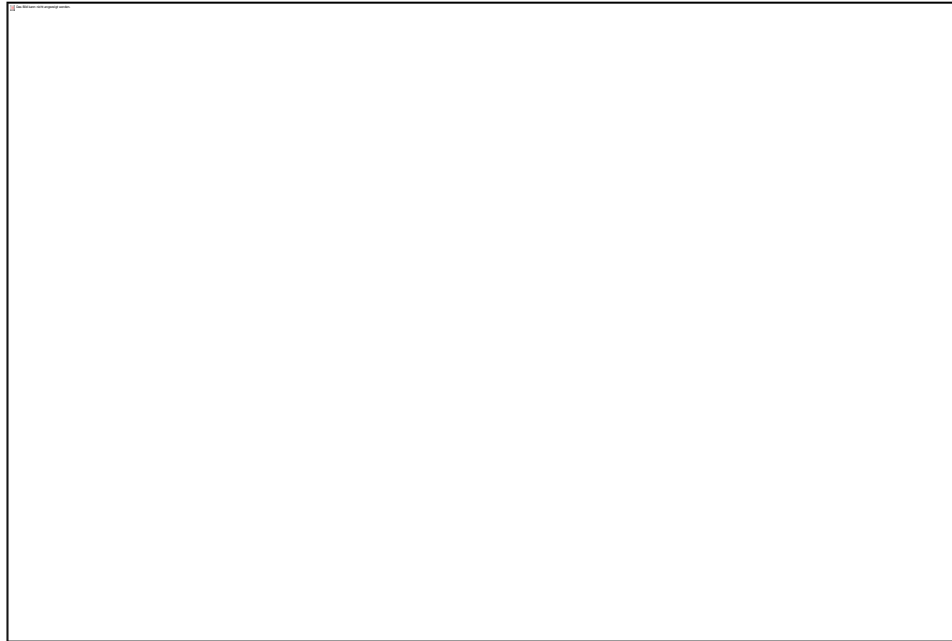
UICC-Tumorstadium	45/46 Gy(n = 25)	50 Gy (n = 55)
I	8.3 % (n = 2)	5.7 % (n = 3)
II a	4.2 % (n = 1)	1.9 % (n = 1)
II b	25 % (n = 6)	24.5 % (n = 13)
III a	54.2 % (n = 13)	58.5 % (n = 31)
III b	8.3 % (n = 2)	9.4 % (n = 5)

Abbildung 26: Gesamtüberleben in Abhängigkeit von der Gesamtdosis



Weniger deutlich zeigte sich dieser Unterschied bei der Analyse des lokalrezidivfreien Überlebens. Dabei waren bei 52.4 % der mit 45 oder 46 Gy bestrahlten Patienten verglichen mit 61.3 % ($p = 0.51$) der mit mindestens 50 Gy bestrahlten Patienten nach fünf Jahren kein Lokalrezidiv nachweisbar (siehe Abbildung 27).

Abbildung 27: Rezidivfreies Überleben in Abhängigkeit von der Gesamtdosis



➤ Strahlenquelle

Da drei der 82 Patienten sowohl mittels Kobalt 60, als auch mittels Linearbeschleuniger bestrahlt wurden, bezieht sich die folgende Auswertung auf die 79 Patienten, deren Radiatio ausschließlich an einem der beiden Bestrahlungsgeräte erfolgte. Die Patienten ($n = 27$), bei denen Kobalt als Strahlenquelle diente, wiesen deutlich – statistisch jedoch nicht signifikant ($p = 0.0932$) – schlechtere Überlebensdaten auf, als die Patienten ($n = 52$), bei denen mittels Linearbeschleuniger produzierte 15 MeV Bremsstrahlung verwendet wurde. Dies spiegelte sich mit 22.9 versus 53.2 % sowohl in der 5-Jahresüberlebens-rate, als mit 25.0 versus 68.0 Monaten auch in der medianen Überlebenszeit wieder (siehe Abbildung 27).

Vergleichbare – ebenfalls nicht signifikante – Ergebnisse zugunsten der Bremsstrahlung zeigte die Analyse des lokalrezidiv- (50.0 versus 61.0 %; $p = 0.3564$) (siehe Abbildung 28) und fernmetastasenfreien (48.0 versus 63.9 %; $p = 0.3203$) Überlebens.

Abbildung 28: Gesamtüberleben in Abhängigkeit von der Strahlenquelle

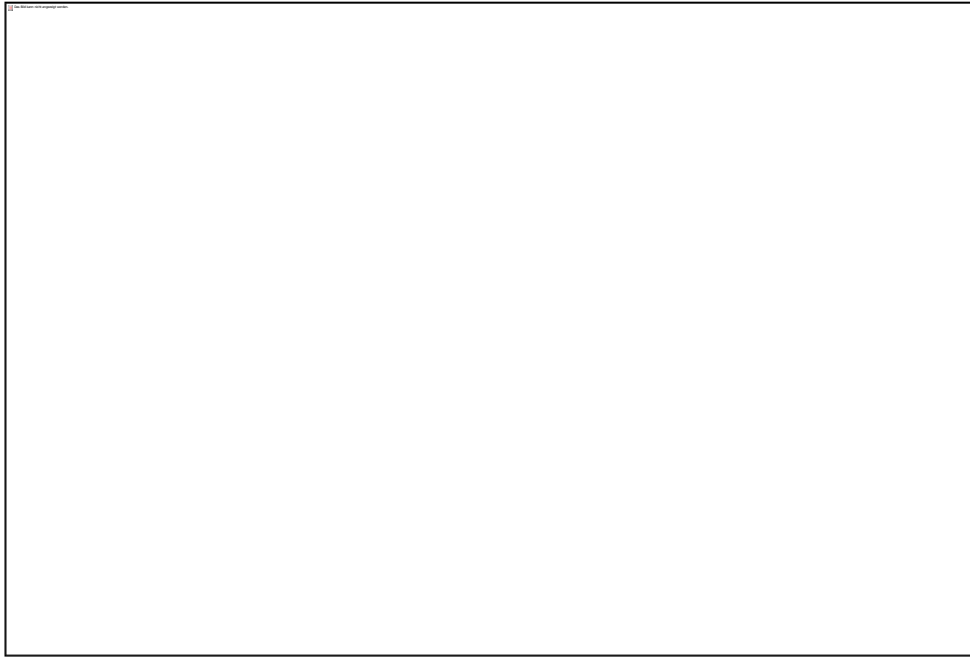
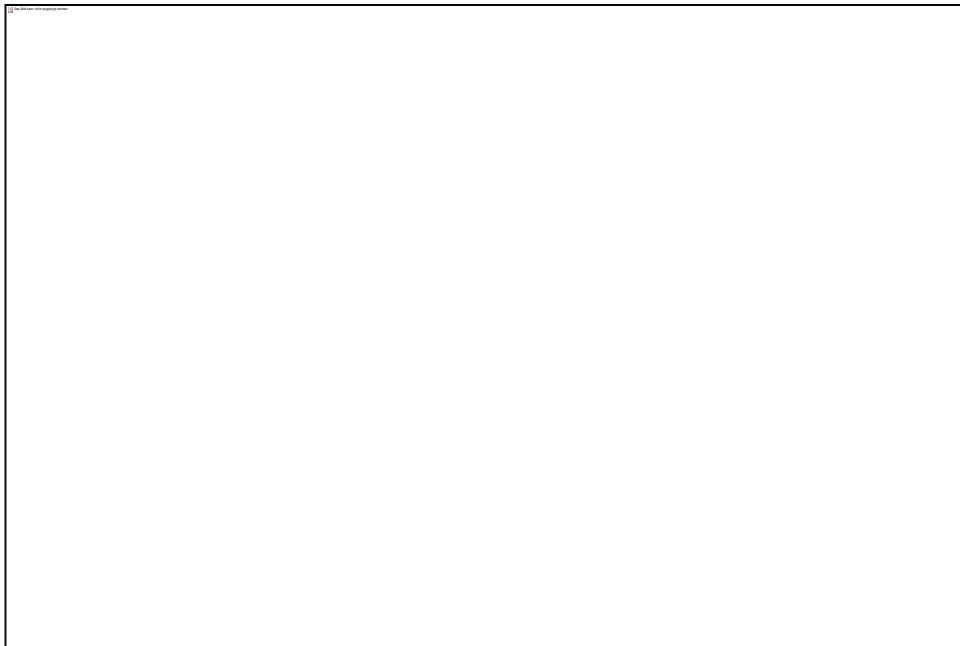


Abbildung 29: Rezidivfreies Überleben in Abhängigkeit von der Strahlenquelle



In beiden Therapiegruppen zeigten sich ähnliche Verteilungen der Tumorgroße (T-Stadium), des Lymphknotenbefalls (N-Stadium), des UICC-Tumorstadiums (siehe Tabelle 14) und des Gratings.

Tabelle 14: Stadienverteilung für die Strahlenquellen Kobalt 60 und Linearbeschleuniger

UICC-Tumorstadium	Kobalt 60 (n = 27)	Linearbeschleuniger (n = 52)
I	4 % (n = 1)	6.1 % (n = 3)
II a	4 % (n = 1)	2 % (n = 1)
II b	24 % (n = 6)	24.5 % (n = 12)
III a	60 % (n = 15)	57.1 % (n = 28)
III b	8 % (n = 2)	10.2 % (n = 5)

➤ Zeitdauer zwischen Operation und Strahlentherapie

Aufgrund der breiten Streuung der Zeitdauer zwischen der Operation und dem Beginn der Strahlentherapie (siehe Material und Methoden) wurde deren Einfluss auf die Überlebenszeit untersucht. Dazu wurden die Patienten entsprechend der Zeit bis zur Bestrahlung zunächst in die zwei Gruppen ≤ 60 Tage und > 60 Tage eingeteilt. Dabei zeigten sich tendenziell – statistisch jedoch nicht signifikant ($p = 0.0887$) – bessere Überlebensdaten, wenn die Strahlentherapie maximal 60 Tage nach der Operation begonnen wurde. Dieser Unterschied wurde noch geringfügig deutlicher ($p = 0.0814$), nachdem ein Grenzwert von maximal 50 Tagen festgelegt wurde. Auch das lokalrezidiv- und fernmetastasenfreie Überleben war deutlich besser, wenn die Bestrahlung maximal 50 bzw. 60 Tage nach der Operation begonnen wurde. Die 5-Jahresüberlebensraten, sowie die 5-Jahresraten für das lokalrezidiv- und fernmetastasenfreie Überleben mit ihrem jeweiligem Signifikanzniveau und die medianen Überlebenszeiten für die Einteilung der Patienten entsprechend der Zeitdauer zwischen Operation und Strahlentherapie in die zwei Gruppen ≤ 60 Tage und > 60 Tage sind in Tabelle 15 dargestellt. Abbildung 28 zeigt die Überlebenskurven für die Einteilung ≤ 60 Tage versus > 60 Tage.

Tabelle 15: Gesamtüberleben in Abhängigkeit von der Zeitdauer zwischen Operation und

Strahlentherapie				
Zeitdauer OP-RT	5-JÜR	p	5-J-RFÜ	p
≤ 60 Tage (n = 40)	50.8 %	0.0887	64.9 %	0.1471
> 60 Tage (n = 39)	30.4 %		52.5 %	
			53.5 %	0.4043
				62.2 %
				64.6 Monate
				25.9 Monate

5-JÜR: 5-Jahresüberlebensrate p: statistische
Signifikanz
5-J-RFÜ: 5-Jahre-Lokalrezidivfreies Überleben mediane ÜLZ:
mediane Überlebenszeit
5-J-MTSFÜ: 5-Jahre-Fernmetastasenfreies Überleben

Abbildung 30: Gesamtüberlebens in Abhängigkeit von der Zeitdauer zwischen Operation und Strahlentherapie



4.1.9. Überleben in Abhängigkeit von Laborparametern

➤ Tumormarker

Bei drei der fünf untersuchten Tumormarker, die unmittelbar vor Beginn der Radiotherapie bestimmt wurden waren, konnte eine signifikante prognostische Bedeutung nachgewiesen werden.

CYFRA 21-1

Von den 20 Patienten bei denen das CYFRA 21-1 bestimmt worden war, lag dieser Tumormarker bei zwei Patienten mit Werten von 4.9 und 8.2 ng/ml oberhalb des definierten Normbereiches von 3.3 ng/ml. Entsprechend der Ausdehnung des Tumors wurden sie den Tumorstadien II b (T3 N0) und III a (T4 N0) zugeordnet. Beide Patienten entwickelten nach erfolgter Pneumektomie mit R0-Resektion cerebrale Fernmetastasen, ein Patient zusätzlich ein Lokalrezidiv. Innerhalb von 16.5 Monaten waren beide Patienten verstorben, so dass eine 5-

Jahresüberlebensrate von 0 % verglichen mit 32.8 % ($p = 0.0176$) bei den 18 Patienten der Vergleichsgruppe resultierte.

In der Häufigkeit des Lokalrezidivs ergaben sich keine Unterschiede zwischen den Patienten mit normalem und erhöhtem CYFRA 21-1-Serumspiegel (50 % versus 50 %), hingegen entwickelten beide Patienten mit pathologischem Tumormarker Fernmetastasen, während dies nur bei insgesamt 39 % (7/18) der Patienten der Vergleichsgruppe der Fall war (Signifikanzniveau $p = 0.0138$). Daraus ergibt sich auch ein deutlicher – statistisch jedoch nicht signifikanter ($p = 0.076$) – Unterschied im ereignisfreien Überleben von 0 % (CYFRA 21-1-Serumspiegel erhöht) versus 38.9 % (CYFRA 21-1 Serumspiegel im Normbereich) nach fünf Jahren.

TPA (Tissue polypeptide antigen)

Eine ebenfalls statistisch signifikante ($p = 0.0147$) Bedeutung ergab sich für den Tumormarker TPA. Dieser bei 31 Patienten vorliegende Tumormarker war bei 10 Patienten mit Werten zwischen 104 und 440 U/l über den Normbereich von 95 U/l erhöht. Nach 25.9 Monaten waren alle diese Patienten verstorben. Daraus ergab sich ebenfalls eine 5-Jahresüberlebensrate von 0 % im Vergleich zu 33.3 % in der Vergleichsgruppe ($n = 21$). Tabelle 16 zeigt eine Charakterisierung der 10 Patienten mit erhöhtem TPA.

Tabelle 16: Charakterisierung der TPA-positiven Patienten

		n			n
Tumorstadium	I	1	Resektionsstatus	R0	5
	IIa	1		R1	4
	IIb	1		R2	1
	IIIa	6	Lokalrezidiv	ja	5
	unbekannt	1		nein	4
OP-Technik	Segmentresektion	1		unbekannt	1
	Lobektomie	7	Fernmetastasen	ja	6
	Pneumektomie	2		nein	3
				unbekannt	1

Bei der Analyse der Häufigkeit von Lokalrezidiv und Fernmetastasierung waren hingegen keine statistisch signifikanten Unterschiede nachweisbar. So entwickelten insgesamt 55 % (5/9) der Patienten mit erhöhtem TPA-Serumspiegel ein Lokalrezidiv, verglichen mit 45 % (9/20) der Patienten der Vergleichsgruppe. Fernmetastasen wurden bei 67 % (6/9) der Patienten mit

pathologischem Tumormarker und bei 60 % (12/20) der Patienten, deren TPA-Serumspiegel im Normbereich lag, diagnostiziert.

Daraus ergab sich jedoch mit 0 % (TPA erhöht) versus 25 % (TPA im Normbereich) ein signifikant ($p = 0.0026$) schlechteres ereignisfreies Überleben nach fünf Jahren.

CEA (Carcinoembryonic antigen)

Auch für den Tumormarker CEA zeigte sich ein signifikanter ($p = 0.0085$) Einfluss auf die Überlebenszeit. Bei 61 Patienten war dieser Tumormarker bestimmt worden. Alle 15 Patienten, bei denen das CEA mit Werten zwischen 5.2 und 297 ng/ml auf über 5 ng/ml erhöht war, verstarben innerhalb von 47.0 Monaten, so dass die 5-Jahresüberlebensrate ebenfalls 0 % verglichen mit 41.8 % bei den 46 Patienten der Vergleichsgruppe betrug. Eine Charakterisierung der 15 Patienten mit erhöhtem CEA ist in Tabelle 17 dargestellt.

Tabelle 17: Charakterisierung der CEA-positiven Patienten

		n			n
Tumorstadium	I	0	Resektionsstatus	R0	6
	IIa	1		R1	7
	IIb	4		R2	2
	IIIa	8	Lokalrezidiv	ja	5
	unbekannt	2		nein	6
OP-Technik	Segmentresektion	3		unbekannt	4
	Lobektomie	6	Fernmetastasen	ja	9
	Bilobektomie	1		nein	4
	Pneumektomie	5		unbekannt	2

Bei den Patienten mit erhöhten CEA-Serumspiegeln konnte – wenn auch ohne hinreichende statistische Signifikanz – weiterhin ein deutlich häufigeres Auftreten von Lokalrezidiven und Fernmetastasen beobachtet werden. So entwickelten 54 % (6/11) der Patienten mit pathologischen CEA-Werten ein Lokalrezidiv, verglichen mit 38 % (17/45) der Patienten, deren CEA-Spiegel im Normbereich lag ($p = 0.155$). Fernmetastasen traten bei 64 % (9/14) der Patienten mit erhöhtem CEA und bei 47 % (21/45) der Patienten der Vergleichsgruppe auf ($p = 0.157$). Für das ereignisfreie Überleben nach fünf Jahren ergibt sich daraus eine Rate von 21.4 % für die Patientengruppe mit erhöhtem CEA-Serumspiegel versus 33.8 % für die Patienten mit normalem CEA ($p = 0.10$).

SCC (Squamous cell carcinoma antigen) und NSE (Neuron-specific enolase)

Für die weiterhin untersuchten Tumormarker SCC und NSE konnte keine prognostische Bedeutung für das Gesamtüberleben, oder die Lokalrezidiv- und Fernmetastasierungsrate bei Patienten mit nichtkleinzelligen Bronchialkarzinomen nachgewiesen werden.

Da der Tumormarker SCC insbesondere von Zellen des Plattenepithels exprimiert wird, erfolgte eine gesonderte Überprüfung einer möglichen prognostischen Bedeutung des SCC bei den Patienten mit Plattenepithelkarzinomen. Doch auch dabei konnte keine Korrelation zwischen einem erhöhten SCC-Serumspiegel und dem Gesamtüberleben, oder der Lokalrezidiv- und Fernmetastasierungsrate nachgewiesen werden.

In Tabelle 18 sind 5-Jahresüberlebensraten für die fünf genannten Tumormarker aufgeführt.

Tabelle 18: Überleben in Abhängigkeit von Tumormarkern

Tumormarker	n	Normbereich	5-JÜR bei erhöhtem Tumormarker	5-JÜR bei normalem Tumormarker	p
CYFRA 21-1	20	< 3.3 ng/ml	0 % (n = 2)	32.8 % (n = 18)	0.0176
TPA	31	< 95 U/l	0 % (n = 10)	33.3 % (n = 21)	0.0147
CEA	61	< 5 ng/ml	0 % (n = 15)	41.8 % (n = 46)	0.0085
SCC	53	< 1.5 ng/ml	43.6 % (n = 11)	31.1 % (n = 42)	0.7522
NSE	38	< 12.5 ng/ml	50 % (n = 2)	29.1 % (n = 36)	0.8730

➤ **Hämoglobin**

Um eine eventuelle prognostische Bedeutung des vor Beginn der Radiotherapie bestimmten Hämoglobinwertes nachzuweisen, wurden drei verschiedene Grenzwerte überprüft. Dazu wurden die 78 Patienten, bei denen der präradiotherapeutische Hämoglobinwert vorlag, jeweils in zwei Gruppen eingeteilt.

Bei Festlegung des Grenzwertes auf 7.5 mmol/l ergab sich für die 16 Patienten mit einem Hb von ≤ 7.5 mmol/l mit 38.3. % verglichen mit 40.8 % für die 62 Patienten mit einem Hb von > 7.5 mmol/l eine ähnliche 5-Jahresüberlebensrate ($p = 0.8530$).

Vergleichbare Ergebnisse zeigte die Einteilung der Patienten in die zwei Gruppen Hb ≤ 8.0 mmol/l (n = 26) und Hb > 8.0 mmol/l (n = 52). Dabei wurden 5-Jahresüberlebensraten von 46.3 % für die Patienten der ersten Gruppe und 37.1 % für die der zweiten Gruppe ermittelt ($p = 0.3372$).

Auch bei der Festsetzung des Grenzwertes auf 8.5 mmol/l ergaben für die 41 Patienten mit einem $Hb \leq 8.5$ mmol/l mit 41.3 % eine ähnliche 5-Jahresüberlebensrate, wie mit 38.9 % für die 37 Patienten mit einem $Hb > 8.5$ mmol/l ($p = 0.5525$).

Demnach konnte mittels der drei überprüften Grenzwerte anhand des vorliegenden Patientengutes für den präradiotherapeutisch bestimmten Hämoglobinwert keine prognostische Bedeutung nachgewiesen werden.

4.2. Akute Nebenwirkungen der Strahlentherapie

4.2.1. Gesamtes Patientenkollektiv

➤ Lunge

51 Patienten (62 %) berichteten während der Bestrahlung über eine dem CTC-Toxizitätsgrad [180] II bis III entsprechende neu aufgetretene oder über eine Verstärkung einer bereits vorbestehenden Dyspnoe bei normaler bis mäßiger Belastung. Ein geringer Reizhusten (CTC-Toxizitätsgrad I bis II) trat temporär bei 32 Patienten (39 %) auf.

Insgesamt 19 Patienten (23 %) entwickelten eine radiogene Pneumonitis. Bei 4 dieser Patienten (5 %) bestanden lediglich röntgenologische Pneumonitiszeichen, ohne klinische Symptome (CTC-Toxizitätsgrad I). 15 Patienten (18 %) zeigten klinische Symptome einer Pneumonitis, welche mittels Kortikosteroiden behandelt wurden (CTC-Toxizitätsgrad II). Eine zusätzliche Sauerstoffgabe aufgrund der Pneumonitis war bei keinem Patienten notwendig.

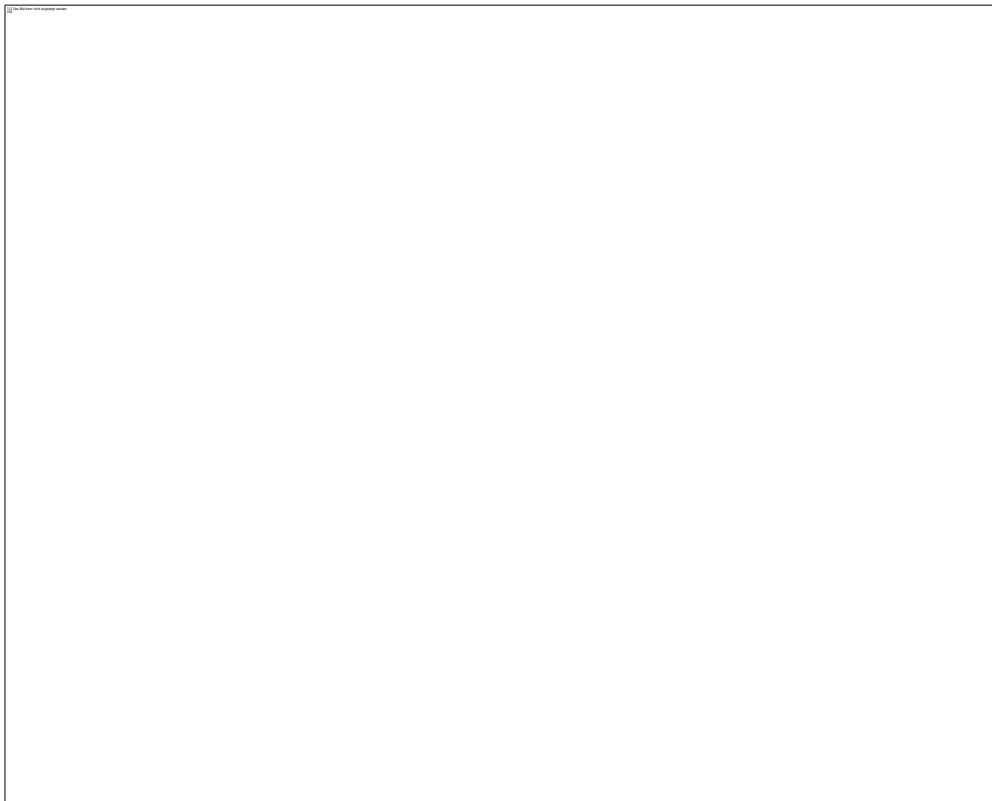
➤ Gastrointestinaltrakt

Da eine Ösophagitis I° durch schmerzlose Erytheme oder Erosionen gekennzeichnet ist, war diese mittels klinischer Methoden nicht nachweisbar. An einer radiogenen Ösophagitis mit mäßiger Dysphagie (CTC-Toxizitätsgrad II) erkrankten 17 Patienten (21 %). Die orale Nahrungsaufnahme war bei allen betroffenen Patienten weiterhin möglich, bei 3 Patienten trat jedoch ein Gewichtsverlust von 5 bis 10 % (CTC-Toxizitätsgrad I) auf. Ein Patient litt für einen Tag unter mehrfachem Erbrechen (CTC-Toxizitätsgrad II).

➤ Haut

Eine lokale Hautreaktion im Bereich des Bestrahlungsfeldes zeigte sich bei 56 Patienten (68 %). Davon trat bei 49 Patienten (60 %) ein deutliches Erythem mit nachfolgender trockener Desquamation auf (CTC-Toxizitätsgrad I). Bei 5 Patienten (6 %) bildeten sich einzelne feuchte Epitheliolysen (CTC-Toxizitätsgrad II) und zwei Patienten entwickelten größere konfluierende Epitheliolysen (CTC-Toxizitätsgrad III). Die Häufigkeit akuter Nebenwirkungen im gesamten Patientenkollektiv ist in Abbildung 29 dargestellt.

Abbildung 31: Akute Nebenwirkungen aller Patienten



4.2.2. Nebenwirkungen in Abhängigkeit von der Strahlenquelle

➤ Lunge

Über eine unter Radiotherapie verstärkte oder neu aufgetretene Belastungsdyspnoe berichteten 66.7 % (18 von 27) der mit Kobalt und 60.0 % (33 von 55) der mit Bremsstrahlung behandelten Patienten. Husten trat temporär bei 48.1 % (13 von 27) der Patienten der Gruppe 1 (Kobalt 60) und 34.5 % (19 von 55) der Patienten der Gruppe 2 (Bremsstrahlung) auf.

Bei 7.3 % (4 von 55) der mittels Bremsstrahlung und keinem der mittels Kobalt 60 therapierten Patienten waren radiologische Zeichen einer Pneumonitis (CTC-Toxizitätsgrad I) nachweisbar. Klinische Symptome der radiogenen Pneumonitis (CTC-Toxizitätsgrad II) waren bei 18.5 % (5 von 27) der mit Kobalt 60 und bei 18.2 % (10 von 55) der mit Photonen bestrahlten Patienten zu beobachten.

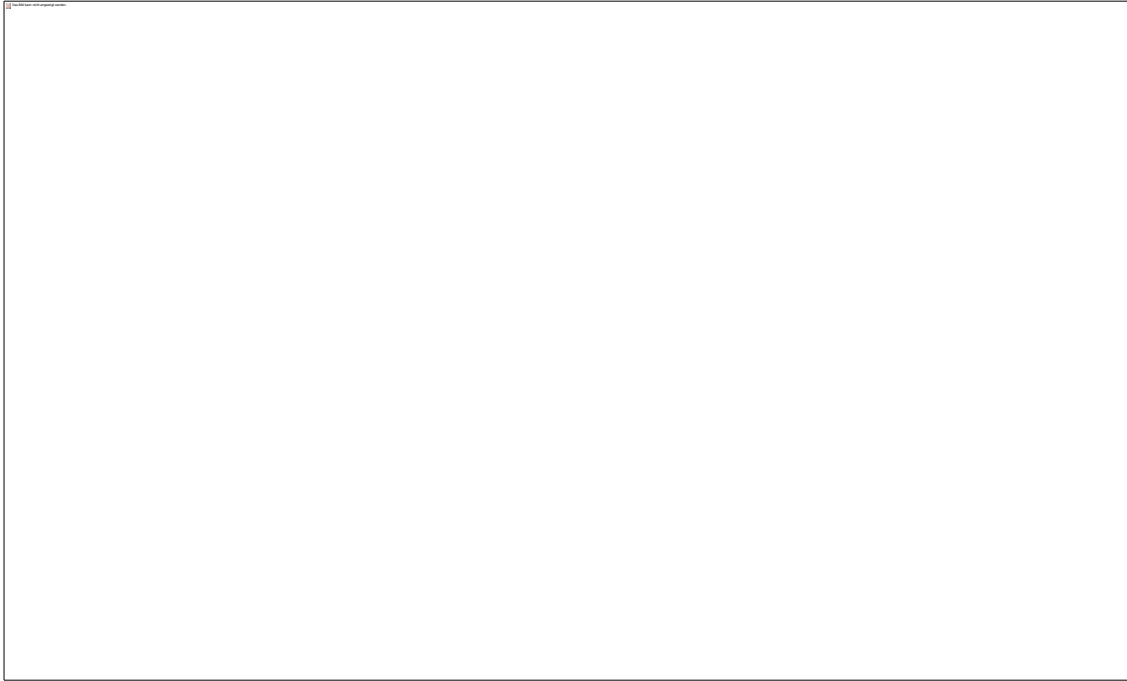
➤ **Gastrointestinaltrakt**

22.2 % (6 von 27) der mit Kobalt 60 und 20.0 % (11 von 55) der mit Bremsstrahlung behandelten Patienten berichteten über eine der radiogenen Ösophagitis II° entsprechende mäßige temporäre Dysphagie. Ein Gewichtsverlust von 5-10 % (CTC-Toxizitätsgrad I) trat bei 3.7 % (1 von 27) der Patienten der Gruppe 1 (Kobalt 60) und 3.6 % (2 von 55) der Patienten der Gruppe 2 (Bremsstrahlung) auf.

➤ **Haut**

Ein dem CTC-Toxizitätsgrad I entsprechendes lokales Erythem mit nachfolgender trockener Desquamation trat bei 66.7 % (18 von 27) der mit Kobalt 60, und bei 56.4 % (31 von 55) der mit Bremsstrahlung behandelten Patienten auf. Vereinzelt feuchte Epitheliolysen (CTC-Toxizitätsgrad II) wurden bei 7.4 % (2 von 27) der Patienten in Gruppe 1 (Kobalt 60) und bei 5.5 % (3 von 55) der Patienten in Gruppe 2 (Bremsstrahlung) beobachtet. Größere – dem CTC-Toxizitätsgrad III entsprechende – konfluierende Epitheliolysen traten bei 7.4 % (2 von 27) der mit Kobalt 60 bestrahlten und bei keinem der mit Bremsstrahlung behandelten Patienten auf. Die Häufigkeit der akuten Nebenwirkungen der Radiotherapie in Abhängigkeit von der Strahlenquelle ist in Abbildung 30 dargestellt.

Abbildung 32: Häufigkeit akuter Nebenwirkungen in Abhängigkeit von der Strahlenquelle



4.2.2. Nebenwirkungen in Abhängigkeit von der Gesamtdosis

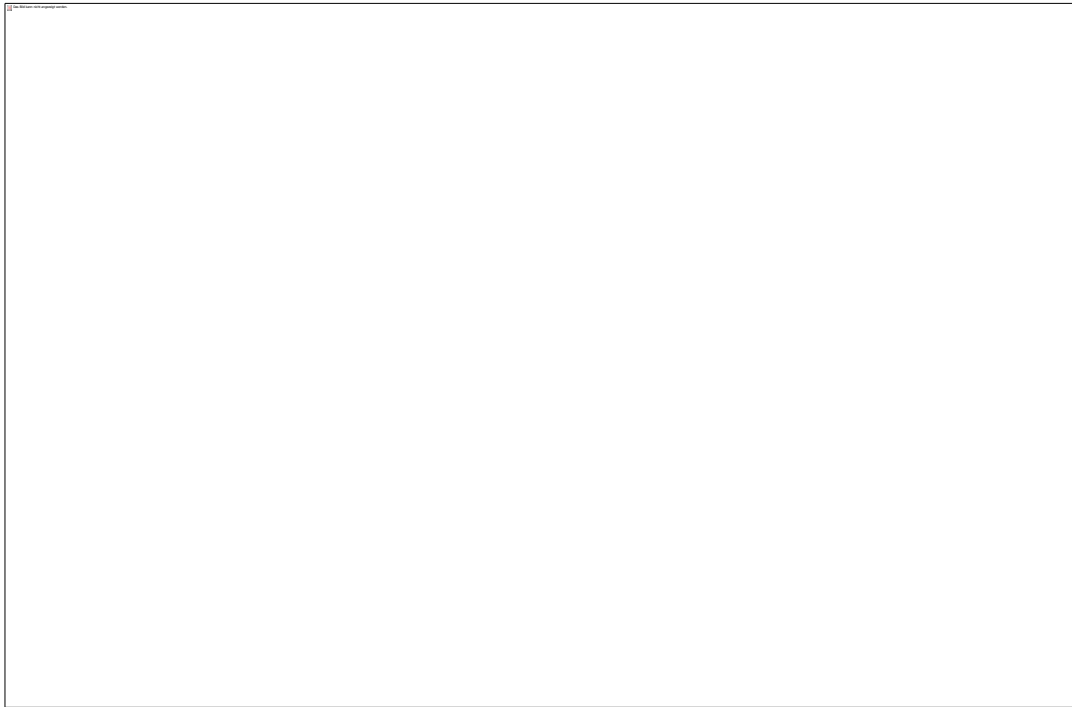
Zwischen den 57 Patienten, denen eine Gesamtbestrahlungsdosis von mindestens 50 Gy appliziert wurde, und den 25 Patienten, bei denen die Gesamtdosis 45 oder 46 Gy betrug, konnten – bis auf eine deutlich höhere Ösophagitisrate bei den Patienten mit höherer Gesamtdosis – keine Unterschiede in der Häufigkeit akuter Nebenwirkungen nachgewiesen werden.

So trat bei 26.3 % (15 von 57) der Patienten, welche mit insgesamt 50 Gy bestrahlt wurden, eine der radiogenen Ösophagitis II° entsprechenden temporäre Dysphagie auf, während dies nur bei 8.0 % (2 von 25) der mit 45 oder 46 Gy behandelten Patienten der Fall war.

Da von den 25 Patienten, welche eine Gesamtdosis von 45 oder 46 Gy erhielten, 19 Patienten mit Kobalt 60 und nur 6 Patienten mit Photonen bestrahlt wurden, ist das erhöhte Auftreten von lokalen Hautreaktionen I° (72.0 versus 54.4 %) und III° (8.0 versus 0 %), Belastungsdyspnoe (68.0 versus 59.6 %), Husten (48.0 versus 35.1 %) und radiogener Pneumonitis II° (24.0 versus 15.8 %) eher auf die Strahlenquelle (Kobalt 60), als auf die Gesamtdosis zurückzuführen. Abbildung 31 zeigt die Häufigkeit der akuten Nebenwirkungen in Abhängigkeit von der Gesamtbestrahlungsdosis.

Abbildung 33: Häufigkeit akuter Nebenwirkungen in Abhängigkeit von der Gesamt-

bestrahlungsdosis



4.2.3. Nebenwirkungen in Abhängigkeit von der Größe des Bestrahlungsfeldes

Um eine eventuelle Abhängigkeit der Rate akuter Nebenwirkungen von der Größe des Bestrahlungsfeldes nachzuweisen, wurde für jeden Patienten zunächst die Größe des anterioren Feldes berechnet. Anschließend wurden für verschiedene Grenzwerte (200, 250 und 300 cm²) die Häufigkeiten akuter Nebenwirkungen ermittelt. Dabei ergaben sich die deutlichsten Unterschiede bei der Einteilung der Patienten – entsprechend der Größe des anterioren Bestrahlungsfeldes – in ≤ 250 cm² (Gruppe 1; n = 70) und > 250 cm² (Gruppe 2; n = 12).

➤ Lunge

83.3 % (10 von 12) der Patienten mit einer Bestrahlungsfeldgröße von über 250 cm², und nur 58.6 % (41 von 70) der Patienten unterhalb des Grenzwertes berichteten über eine unter Radiotherapie verstärkte oder neu aufgetretene Belastungsdyspnoe. Husten wurde temporär bei 58.3 % (7 von 12) der Patienten der Gruppe 2 (anteriores Feld > 250 cm²) und 35.7 % (25 von 70) der Patienten der Gruppe 1 (anteriores Feld ≤ 250 cm²) beobachtet.

Bei 5.7 % (4 von 70) der Patienten mit einer Fläche des anterioren Feldes $\leq 250 \text{ cm}^2$ und keinem der Patienten mit einer Fläche des anterioren Feldes $> 250 \text{ cm}^2$ waren radiologische Zeichen einer Pneumonitis (CTC-Toxizitätsgrad I) nachweisbar. Hingegen zeigten 25.0 % (3 von 12) der Patienten der Gruppe 2 (anteriores Feld $> 250 \text{ cm}^2$) und nur 17.1 % (12 von 70) der Patienten der Gruppe 1 (anteriores Feld $\leq 250 \text{ cm}^2$) klinische Symptome der radiogenen Pneumonitis (CTC-Toxizitätsgrad II).

➤ **Gastrointestinaltrakt**

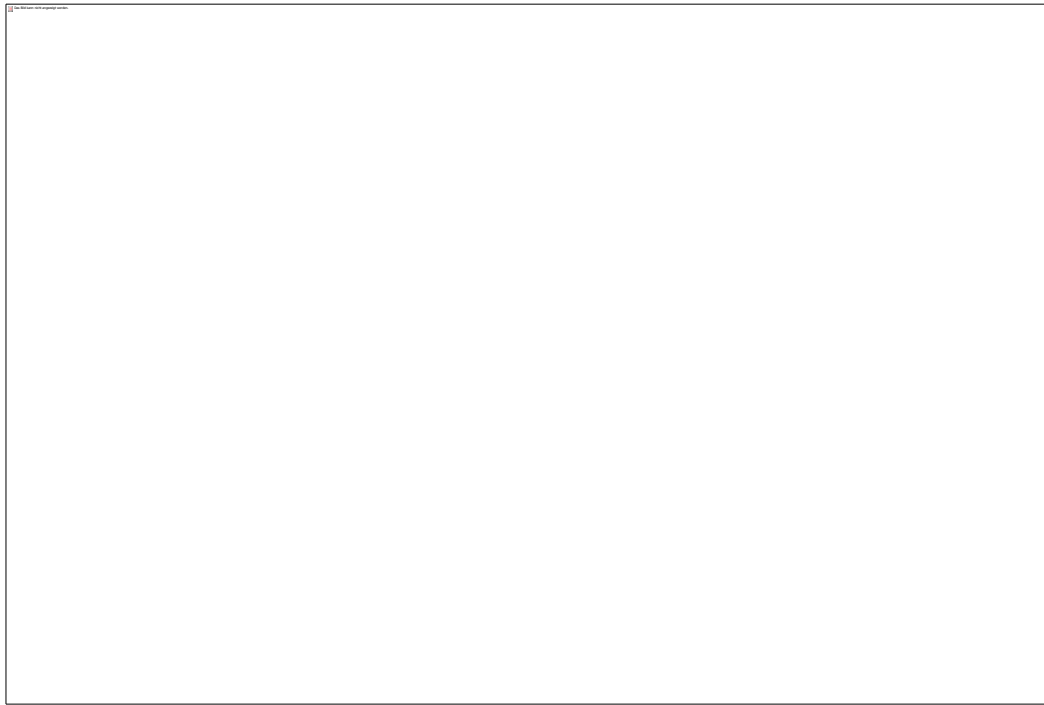
Über eine der radiogenen Ösophagitis II° entsprechende mäßige Dysphagie berichteten 25.0 % (3 von 12) der Patienten mit einer Fläche des anterioren Feldes $> 250 \text{ cm}^2$ und 20.0 % (14 von 70) der Patienten mit einer Fläche des anterioren Feldes $\leq 250 \text{ cm}^2$.

➤ **Haut**

Ein dem CTC-Toxizitätsgrad I entsprechendes lokales Erythem mit nachfolgender trockener Desquamation zeigte sich bei 75.0 % (9 von 12) der Patienten der Gruppe 2 (anteriores Feld $> 250 \text{ cm}^2$), und bei 57.1 % (40 von 70) der Patienten der Gruppe 1 (anteriores Feld $\leq 250 \text{ cm}^2$). Bei 8.3 % (1 von 12) der Patienten mit einer Fläche des anterioren Feldes von $> 250 \text{ cm}^2$ und bei 5.7 % (4 von 70) der Patienten mit einer Fläche des anterioren Feldes von $\leq 250 \text{ cm}^2$ wurden vereinzelte feuchte Epitheliolysen (CTC-Toxizitätsgrad II) beobachtet. Größere – dem CTC-Toxizitätsgrad III entsprechende – konfluierende Epitheliolysen traten bei ebenfalls 8.3 % (1 von 12) der Patienten der Gruppe 2 (anteriores Feld $> 250 \text{ cm}^2$) verglichen mit 1.4 % (1 von 70) der Patienten der Gruppe 1 (anteriores Feld $\leq 250 \text{ cm}^2$) auf.

Die Häufigkeit akuter Nebenwirkungen in Abhängigkeit von der Größe des anterioren Bestrahlungsfeldes ($\leq 250 \text{ cm}^2$ versus $> 250 \text{ cm}^2$) ist in Abbildung 32 dargestellt.

Abbildung 34: Häufigkeit akuter Nebenwirkungen in Abhängigkeit von der Größe des anterioren Bestrahlungsfeldes



4.2.4. Einfluss der Strahlentherapie auf die Lungenfunktion

Zur Überprüfung des Einflusses der Strahlentherapie auf die Lungenfunktion wurde der prozentuale Anteil der forcierten Einsekundenkapazität (FEV1) in Bezug auf den individuellen Sollwert herangezogen. Dieser mittels Spirometrie bestimmte Wert lag jedoch nur bei 13 der 82 Patienten vollständig für die Zeitpunkte vor, sowie 4 bis 6 Wochen und 3 Monate nach der Bestrahlung vor. Doch auch bei der Betrachtung dieser geringen Patientenzahl lies sich bereits ein Absinken der forcierten Einsekundenkapazität unmittelbar nach der Radiotherapie und ein Wiederanstieg auf das Ausgangsniveau bei der Messung 3 Monate nach der Bestrahlung beobachten. In Abbildung 33 wurde dieser Sachverhalt in einem Boxplot-Diagramm graphisch dargestellt.

Abbildung 35: FEV1 vor und nach Strahlentherapie



Auch bei der Betrachtung der Mittelwerte aller vorliegenden FEV1-Werte zu den drei festgelegten Zeitpunkten, konnte die bereits beschriebene reversible Abnahme der forcierten Einsekundenkapazität bestätigt werden. So lag der Mittelwert vor der Radiotherapie bei 60.4 %

(n = 71), fiel dann bei der Bestimmung 4 bis 6 Wochen nach der Bestrahlung auf 56.8 % (n = 38) ab und stieg nach 3 Monaten wieder auf 59.3 % (n = 36) an.

5. Diskussion

5.1. Beurteilung des Patientenkollektives

5.1.1. Alters- und Geschlechtsverteilung

Innerhalb des ausgewerteten Patientenkollektives mit nichtkleinzelligem Bronchialkarzinom überwiegt der Anteil der männlichen Patienten mit 89 % deutlich. Dabei entspricht dieses Geschlechterverhältnis von m:w = 9:1 den Angaben der internationalen Literatur, welche vor etwa 10 Jahren von einem Verhältnis m:w = 8:1 ausging [3, 143, 181].

Mit einem medianen Alter von 63.0 Jahren korreliert auch die Altersverteilung der beobachteten Patienten mit dem in der Literatur beschriebenen Altersgipfel zwischen dem 50. und 70. Lebensjahr [3, 113, 143, 181].

5.1.2. Histologie

Im gesamten Patientenkollektiv ist das Plattenepithelkarzinom mit 57 % der am häufigsten vertretene Histologietyp, gefolgt vom Adenokarzinom (37 %) und dem großzelligen Karzinom (6%). Obwohl die vorliegende Studie nur Patienten mit nichtkleinzelligem Bronchialkarzinom berücksichtigt, ist diese Verteilung dennoch mit den Häufigkeitsangaben der Literatur (Plattenepithelkarzinom 30 bis 50 %, Adenokarzinom 20 bis 30 %, großzelliges Karzinom 5 bis 10 %) zu vergleichen [53, 61, 132].

Ebenfalls in Übereinstimmung mit anderen Studien [61] fand sich ein deutliches Überwiegen des Plattenepithelkarzinoms (60 %) bei den männlichen, und des Adenokarzinoms (62 %) bei den weiblichen Patienten.

5.2. Beurteilung der Überlebenszeitanalysen

5.2.1. Gesamtüberleben und tumorspezifisches Überleben

Fünf Jahre nach Beendigung der postoperativen Radiotherapie betrug die Gesamtüberlebensrate der 80 ausgewerteten Patienten 34.8 %. Unter Berücksichtigung der Stadienverteilung zeigen sich beim Vergleich mit den Überlebenszeiten anderer Studien ähnliche Ergebnisse (siehe Tabelle 19). Insbesondere die Studien von Dautzenberg et al. [142], Lee et al. [105], von Lieven et al. [106], Smolle-Jüttner et al. [118, 182] und der Λυγγ Χανχερ Στυδψ Γρουπ [109, 205] ergaben mit 5-Jahresüberlebensraten von 30 %, 34.2 %, 28 %, 29.7 % und 38 % vergleichbare Resultate.

Tabelle 19: Überlebenszeiten, Lokalrezidiv und Fernmetastasierung nach postoperativer

Strahlentherapie

Autor	n	Tumorstadium	5-JÜR	Rezidiv	MTS
Astudillo [7]	71	IIIa	19%	12.6%	50%
Basso Ricci [15]	56	IIb, IIIa	26%	12.5%	
Chung [32]	50	24% I, 58% II, 18% IIIa		10%	
Dautzenberg [42]	373	2 % I, 28% II, 70% IIIa	30%	22.5%	
Debevec [44]	35	IIIa	32%		
Durci [48]	38	87% IIIa, 13% IIIb	25%		48.5%
Feng [57]	183	39% II, 58% IIIa, 3% IIIb	42.9%	26.1%	
van Houtte [79]	83	nicht bekannt	24%	4.8%	
Lafitte [101]	59	Ib	35.2%	15.2%	
Lee [105]	211	11% I, 34% II, 50% IIIa, 6% IIIb	34.2%	17.1%	
von Lieven [106]	115	4% I, 35% II, 41% IIIa, 20% IIIb	28%		51%
LCSG [109, 205]	102	64% II, 36% III	38%	34.2%	
Mei [120]	46	nicht bekannt	43.5%	13%	
PORT-Metaanalyse [151]	1056	I bis III	33 %	18.4 %	
Sawyer [166]	88	IIIa	43%	17%	
Smolle-Jüttner [118, 182]	83	13% Ia, 6% Ib, 44% IIb, 28% IIIa	29.7%	6%	38.5%
Stephens [190]	154	16% IIa, 48% IIb, 36% IIIa		37.6%	
eigene Studie	80	2% I, 4% IIa, 23% IIb, 56% IIIa, 9% IIIb	34.8%	36.2%	40%

Deutlich bessere Überlebensdaten zeigten sich in den Untersuchungen von Feng et al. [57] (5-JÜR 42.9 %), die eine der vorliegenden Studie ähnliche Stadienverteilung aufweist, und von Mei et al. [120] (5-JÜR 43.5 %), deren genaue Stadienverteilung nicht angegeben wurde. Auffällig geringere 5-Jahresüberlebensraten ergaben sich hingegen in den Studien von Astudillo et al. [7] (5-JÜR 19 %), Basso Ricci et al. [15] (5-JÜR 26 %) und van Houtte et al. [79] (5-JÜR 24 %).

Während dies bei Astudillo [7] und Basso Ricci [15] wohl am ehesten auf den höheren Anteil von Patienten im fortgeschritteneren Tumorstadium IIIa zurückzuführen ist, ist eine diesbezügliche Beurteilung der Ergebnisse von van Houtte [79] aufgrund der fehlenden Angaben zur Stadienverteilung nicht möglich.

Da sieben der 80 Patienten aufgrund anderer Erkrankungen verstarben, ergab sich nach fünf Jahren eine tumorspezifische Überlebensrate von 40.3 %. Von den 13 oben genannten Autoren fanden sich nur bei Dautzenberg et al. [42] Angaben zum tumorspezifischen Überleben. Die von ihm ermittelte Rate von 39 % nach fünf Jahren ist mit der Rate von 40.3 % der eigenen Studie nahezu identisch.

5.2.2. Lokalrezidiv

36.2 % (29/80) der Patienten entwickelten innerhalb des Beobachtungszeitraumes ein Rezidiv im Bereich des Primärtumors. Ähnliche Rezidivraten zeigten sich auch in den Studien von Stephens et al. [190] (37.6 %) und der Lung Cancer Study Group [109, 205] (34.2 %). Trotz vergleichbarer Stadienverteilung und Gesamtüberlebensrate gaben die Autoren Feng [57] (26.1 %), Dautzenberg [42] (22.5 %), Lee [105] (17.1 %), Sawyer [166] (17 %), Astudillo [7] (12.6%), Basso Ricci [15] (12.5%) und Smolle-Jüttner [182, 118] (6 %) deutlich geringere Lokalrezidivraten an.

Fünf Jahre nach Beendigung der Radiotherapie war bei 58.7 % der Patienten kein Lokalrezidiv nachweisbar. Während die von Durci et al. [48] ermittelte Rate von 55 % für das rezidivfreie Überleben nach fünf Jahren mit dem eigenen Resultat nahezu identisch ist, wurde diese von Dautzenberg et al. [42] mit 72 % deutlich höher angegeben.

5.2.3. Fernmetastasen

Innerhalb des Beobachtungszeitraumes wurden bei 40.0 % der Patienten Fernmetastasen diagnostiziert. Dieses Ergebnis stimmt mit den Resultaten anderer Autoren, welche die Metastasierungsrate nach postoperativer Strahlentherapie mit 30 bis 50 % (siehe Tabelle 17) angegeben, überein. Die sich daraus ergebende 5-Jahresrate für das fernmetastasenfreie Überleben von 58.1 % korreliert mit den Angaben von Sawyer [166] (55 %) und liegt deutlich über dem von Dautzenberg [42] beschriebenen Ergebnis (48 %).

Bei der Analyse der Fernmetastasenlokalisationen zeigte sich eine deutliche Häufung der ossären Filialisierung. Während in dieser Studie bei 50 % (16/32) der Patienten mit Fernmetastasen Absiedlungen im Skelettsystem nachweisbar waren, war dies in den Untersuchungen von Chung [32], Lafitte [101], Stenbygaard [189] und Weisenburger [205] nur bei etwa 20 bis 30 % der Patienten der Fall (siehe Tabelle 20).

Das – verglichen mit den Angaben der oben genannten Autoren - ebenfalls häufigere Auftreten von pulmonale Metastasen (43.7 % vs. 4 bis 31 %) ist möglicherweise auf eine Änderung in der TNM-Klassifikation von 1997 zurückzuführen. In dieser von Mountain [129] überarbeiteten Version wurden Tumorknoten der ipsilateralen Lunge, die in einem anderen

Lungenlappen als der Primärtumor lokalisiert waren, als Fernmetastasen definiert. Da die Autoren Chung, Lafitte, Stenbygaard und Weisenburger ihre Resultate jedoch vor 1997 veröffentlichten, beziehen sich deren Angaben mit großer Wahrscheinlichkeit nur auf die kontralateralen Lungenmetastasen. Betrachtet man demzufolge nur die Anzahl der Patienten mit kontralateralen Lungenmetastasen (18.7 %), so ist deren Häufigkeit mit den Ergebnissen der genannten Autoren vergleichbar.

Tabelle 20: Lokalisation der Fernmetastasen

Autor	Lunge	Pleura	Skelett	Leber	ZNS	Niere	NN
Chung [32]	4 %		29 %	9 %	29 %	17 %	
Lafitte [101]	26.8 %	4.9 %	24.4 %	31.7 %	19.5 %		7.3 %
Stenbygaard [189]	31 %	20 %	21 %	37 %	33 %		17 %
Walsh [202]	18.8 %		15.5 %	3.3 %	20 %		
Weisenburger [205]	9 %		18 %	10 %	18 %		
eigene Studie	43.7 %	9.4 %	50 %	15.6 %	34.4 %	6.2 %	3.1 %

Eine tendenzielle Übereinstimmung zwischen den Häufigkeitsangaben der genannten Autoren und den eigenen Resultaten zeigte sich in der Metastasierung in Pleura, Leber, zentrales Nervensystem und Niere (siehe Tabelle 20).

5.2.4. Ereignisfreies Überleben

Nach fünf Jahren waren bei 38.4 % der Patienten weder ein Lokalrezidiv, noch Fernmetastasen nachweisbar. Ähnliche 5-Jahresraten für das ereignisfreie Überleben zeigten sich in den Studien der Lung Cancer Study Group [109] (40.2 %), von Feng et al. [57] (42.9 %) und Choi et al. [28] (43 %). Obwohl in die Studien von Debevec et al. [44] und Sawyer et al. [162] nur Patienten im Tumorstadium IIIa aufgenommen wurden, gaben diese mit 46 % und 51 % deutlich bessere Resultate an. Deutlich geringere 5-Jahresraten für das ereignisfreie Überleben ermittelten hingegen Durci et al. [48] (30 %), die PORT Meta-analysis Trialists Group [151] (30 %), Smolle-Jüttner et al. [181, 118] (22.7 %) und Lafitte et al. [101] (25.4 %), wobei in die Untersuchungen von Lafitte ausschließlich Patienten im Tumorstadium Ib eingingen.

5.2.5. Überleben in Abhängigkeit von patientenbedingten Faktoren

➤ Alter

Anhand des Patientengutes der vorliegenden Studie lies sich eine tendenziell – jedoch statistisch nicht signifikant ($p = 0.172$) – bessere 5-Jahresüberlebensrate der Patienten < 65 Jahre (47.1 %), verglichen mit den Patienten ≥ 65 Jahre (27.3 %) feststellen. In der internationalen Literatur ist die prognostische Bedeutung des Alters bei Patienten mit nichtkleinzelligen Bronchialkarzinomen noch umstritten.

Bei 9 der 19 Autoren, die in ihren Studien unter anderem die Bedeutung des Patientenalters untersuchten, zeigte sich in der Gruppe der jüngeren Patienten eine signifikant längere Überlebenszeit [1, 48, 86, 105, 121, 141, 144, 166/169, 185/186], bei 3 Autoren [81, 111, 208] war eine Beeinflussung des Gesamtüberlebens nachweisbar, jedoch nur bei Ichinose et al. [81] auch statistisch signifikant. Keine prognostische Bedeutung des Alters zeigte sich hingegen in den Arbeiten von 7 Autoren [45, 73, 87, 118, 155, 159, 195, 206].

➤ Prädiagnostische Symptomatik

In dieser Studie zeigte sich kein erkennbarer Unterschied zwischen den Überlebenszeiten, der Patienten, bei denen tumorbedingte Symptome zur Diagnose des Bronchialkarzinoms führten, und den Patienten, bei denen vor Diagnosestellung keinerlei Symptome vorlagen. In den Untersuchungen von Harpole [73] hingegen wiesen die Patienten im Tumorstadium I ohne Beschwerden mit 74 % versus 39 % eine signifikant ($p < 0.001$) bessere 5-Jahresüberlebensrate auf, als die Patienten mit tumorbedingten Symptomen. Auch bei den Autoren Maguire [114], Pater [144] und Walsh [202] war eine negative prognostische Bedeutung von tumorbedingten Symptomen – jedoch ohne hinreichende Signifikanz – erkennbar.

Bei der Analyse der einzelnen durch den Tumor verursachten Symptome zeigte sich bei den Patienten mit einem Gewichtsverlust von mindestens 5 % eine deutliche – jedoch nicht signifikant – schlechtere 5-Jahresüberlebensrate (25.0 % versus 43.1 %). Die prognostische Bedeutung eines Gewichtsverlustes von mindestens 5 bis 10 % ist in der Literatur inzwischen allgemein anerkannt. Von zwölf Autoren, die diesen Prognosefaktor untersuchten, war bei neun [30, 35, 48, 86, 141, 144, 155, 159, 210] eine signifikante Verringerung der Überlebenszeit bei den Patienten mit dem beschriebenen Gewichtsverlust nachweisbar. Bei den drei anderen

Autoren [60, 91/92, 185/186] war dieser Einfluss ebenfalls zu erkennen, jedoch – wie auch bei dem vorliegenden Patientengut – nicht statistisch signifikant.

5.2.6. Überleben in Abhängigkeit von tumorbedingten Faktoren

➤ T-Stadium

International ist die prognostische Bedeutung der Größe des Primärtumors unumstritten. In Übereinstimmung mit 20 weiteren Autoren [14, 20, 30, 45, 54, 56, 60, 73, 80, 86, 105, 125/1246/128/130/131, 134, 136, 144, 152, 159, 166, 185/186, 202] zeigte sich auch in der vorliegenden Studie eine signifikante Beeinflussung der Überlebenszeit durch das T-Stadium. Während sich bei diesem Patientenkollektiv die Tumorstadien T1 und T4 aufgrund ihrer geringen Anzahl ($n(T1) = 8$, $n(T4) = 4$) nicht zum Vergleich eignen, stimmen die 5-Jahresüberlebensraten der Patienten der Stadien T2 (47.5 % versus 40 bis 50 %) und T3 (31.9 % versus 20 bis 30 %) mit den Angaben der oben genannten Autoren überein.

➤ N-Stadium

Auch der signifikante Einfluss des Lymphknotenbefalls auf das Gesamtüberleben ist allgemein anerkannt. Die 5-Jahresüberlebensraten nach alleiniger Operation werden für das Stadium N0 mit 30 bis 60 %, das Stadium N1 mit 15 bis 40 % und das Stadium N2 mit 5 bis 25 % angegeben [57, 60, 79, 121, 126, 130, 134, 182].

Erhielten die Patienten hingegen zusätzlich eine postoperative Strahlentherapie, so verbesserte sich das Gesamtüberleben nach fünf Jahren – wie aus Tabelle 21 ersichtlich – auf 35 bis 55 % im Stadium N1 und 25 bis 40 % im Stadium N2 [32, 57, 105, 118, 121, 166, 182, 190]. Im Gegensatz dazu sind die 5-Jahresüberlebensraten von 40 bis 60 % im Stadium N0 mit den Ergebnissen nach alleiniger Operation vergleichbar.

Tabelle 21: Gesamtüberleben in Abhängigkeit von Lymphknotenstatus und Therapie

Autor	Beobachtungs- zeitraum	N0		N1		N2	
		OP	OP+RT	OP	OP+RT	OP	OP+RT
Chung [32]	3-JÜR	41 %	42 %	N1/2 : OP 10 % ; OP+RT 40 %			
Feng [57]	5-JÜR			46.7 %	56.1 %	23 %	26.1 %

Lee [105]	3-JÜR		53.6 %		43.0 %		39.4 %
Miller [121]	5-JÜR					15.7 %	30.2 %
Sawyer [166]	4-JÜR					22 %	43 %
Smolle-Jüttner [182, 118]	5-JÜR	32.3 %	60.4 %	22.1 %	41.8 %	6 %	29.1 %
Stephens [190]	3-JÜR			35 %	35 %	21 %	36 %
eigene Studie	5-JÜR		42.2 %		43.6 %		41.3 %

In Übereinstimmung mit diesen Resultaten zeigten sich auch in der vorliegenden Studie nahezu identische 5-Jahresüberlebensraten bei den Patienten mit N0– (42.2 %), N1– (43.6 %) und N2– Lymphknotenbefall (41.3 %).

Um die prognostische Bedeutung des Lymphknotenstatus noch weiter zu differenzieren, untersuchten verschiedene Autoren den Einfluss der Anzahl, sowie der Level positiver N2-Lymphknoten. Dabei wiesen in den Studien von Debevec [44], Lee [105], Miller [121] und Sawyer et al. [166] die Patienten mit mehr als einem tumorzellinfiltrierten N2-Lymphknoten ein signifikant schlechteres Gesamtüberleben auf, als die Patienten, bei denen lediglich ein N2-Lymphknoten betroffen war.

Angeletti et al. [2] und Ichinose et al. [81] konnten im Vergleich der Patienten mit positiven Lymphknoten in einem versus in mehreren N2-Level eine signifikante Verminderung des Gesamtüberlebens der Patienten mit mehreren N2-Lymphknotenstationen nachweisen. Zusätzlich zur Anzahl scheint auch die Lokalisation der infiltrierten Lymphknotenstationen von prognostischer Bedeutung zu sein. So korrelierte in den Untersuchungen von Miller et al. [121] die Infiltration subcarinaler oder inferiorer mediastinaler Lymphknoten signifikant mit einer verschlechterten 5-Jahresüberlebensrate. Im Gegensatz dazu berichteten Sawyer et al. [166] über eine signifikant geringere 4-Jahresüberlebensrate bei Infiltration der superioren mediastinalen Lymphknoten.

Da bei Mehrzahl der Patienten der vorliegenden Studie keine systematische Lymphadenektomie vorgenommen wurde, ist anhand dieses Patientengutes keine Überprüfung des Einflusses von Anzahl und Lokalisation der infiltrierten N2-Lymphknoten möglich. So ist die verbesserte 5-Jahresüberlebensrate dieser Patienten möglicherweise zum einen auf die postoperative Radiatio zurückzuführen, resultiert jedoch eventuell auch aus einem hohen Anteil der Patienten mit Infiltration nur eines N2-Lymphknoten oder einer N2-Lymphknotenstation.

Die Bedeutung der postoperativen Radiatio bei Patienten mit Tumorzellinfiltration der N1- oder N2-Lymphknoten ist noch immer ungeklärt. In den zahlreichen – seit den sechziger Jahren durchgeführten – retrospektiven Analysen [28, 32, 48, 70, 91, 121, 146, 167] konnte – insbesondere bei nachweisbarer Lymphknoteninfiltration – eine zum Teil signifikante Verbesserung des Gesamtüberlebens bei den mittels postoperativer Radiatio behandelten Patienten nachgewiesen werden.

In den daraufhin veranlassten prospektiven randomisierten Studien konnte dieser Effekt jedoch nicht bestätigt werden. So wiesen in den Untersuchungen von Bangma et al. [12], Feng et al. [57] und der Lung Cancer Study Group [109] die postoperativ bestrahlten Patienten ähnliche Überlebensraten auf, wie die Patienten der Kontrollgruppe.

Über ein tendenziell – statistisch jedoch nicht signifikant – verbessertes Gesamtüberleben der mittels Radiatio behandelten Patienten berichteten die Autoren Basso Ricci et al. [15], Israel et al. [84], Mei et al. [120] und Smolle-Jüttner et al. [182].

Im Gegensatz dazu zeigte sich in den Analysen von van Houtte et al. [79], Lafitte et al. [101] und Dautzenberg et al. [42] eine zum Teil signifikant [42, 101] schlechtere Überlebensrate in der Gruppe der bestrahlten Patienten. Dabei wurden jedoch in die Studien von van Houtte et al. [79] und Lafitte et al. [101] ausschließlich Patienten mit dem Lymphknotenstatus N0 (van Houtte: T1-T3; Lafitte: T2) einbezogen. Bei Dautzenberg et al. [42] betrug der Anteil der Patienten ohne nachweisbare Lymphknotenmetastasen 39.7 %.

Des weiteren war in den Studien von Dautzenberg et al. [42] und van Houtte et al. [79] der Tumor bei allen Patienten komplett reseziert wurden, bei Lafitte et al. [101] fanden sich keine Angaben zum Resektionsstatus, aufgrund des Tumorstadiums T2 N0 M0 kann jedoch sicherlich ebenfalls von einer kompletten Tumorresektion ausgegangen werden. Für diese Patientengruppe bestand somit nach dem aktuellen Kenntnisstand keine Indikation zur postoperativen Radiotherapie [9, 55, 102, 163], so dass diese Patienten zum einen nicht von der Radiatio profitieren, und sich deren Prognose zusätzlich aufgrund der Nebenwirkungen der Bestrahlung verschlechtert.

Stephens et al. [190] analysierten in einer multizentrischen randomisierte Studie mit insgesamt 308 Patienten den Einfluss der postoperativen Radiotherapie für Patienten mit den Tumorstadien T1/2 N1/2. Während sich dabei für die Patienten mit dem Lymphknotenstatus

N1 in beiden Therapiegruppen identische 3-Jahresüberlebensraten (25 %) ergaben, wiesen nach drei Jahren die Patienten mit N2-Lymphknotenmetastasen nach adjuvanter Bestrahlung eine deutlich – statistisch jedoch nicht signifikant – bessere Überlebensrate (36 % versus 21 %) auf.

Um die Rolle der postoperativen Radiatio bei Patienten mit komplett reseziertem nichtkleinzelligem Bronchialkarzinom endgültig zu klären, untersuchte die Postoperative Radiation Therapy (PORT) Meta-Analysis Trialists Group in ihrer 1998 veröffentlichten Metaanalyse [151] nochmals die Daten von 2128 Patienten aus sechs veröffentlichten [44, 79, 101, 109, 120, 190] und drei unveröffentlichten randomisierten Studien. Dabei zeigte sich überraschenderweise bei den mittels postoperativer Strahlentherapie behandelten Patienten eine signifikant geringere 2-Jahresüberlebensrate (48 % versus 55 %) als bei den Patienten der Vergleichsgruppe. In den Untergruppenanalysen konnte dieser Effekt insbesondere für die Patienten im Tumorstadium I /II beziehungsweise N0 / N1 nachgewiesen werden. Für das Tumorstadium III beziehungsweise N2 war weder ein prognoseverbessernder, noch -verschlechternder Effekt der postoperativen Bestrahlung nachweisbar.

Doch die in dieser Metaanalyse überprüften Studien sind zum Teil nur eingeschränkt aussagekräftig. So betrug in den Untersuchungen von Debevec et al. [44] und Stephens et al. [190] die Gesamtbestrahlungsdosis nur 30 beziehungsweise 40 Gy, während derzeit die empfohlene Gesamtdosis für die postoperative Radiatio 50 bis 60 Gy beträgt [8, 17, 31, 53, 67, 158, 163, 173, 203].

Weiterhin wurden – wie bereits erwähnt – in die Studien von van Houtte et al. [79] und Lafitte et al. [101] ausschließlich Patienten mit dem Lymphknotenstatus N0 (van Houtte: T1-T3; Lafitte: T2) einbezogen. Demnach wiesen insgesamt 28.9 % (374/1294; van Houtte [79]: n(N0) = 202; Lafitte [101]: n(N0) = 163; LCSG [109]: n(N0) = 9) der Patienten der veröffentlichten sechs Studien den Lymphknotenstatus N0 auf, für den nach dem derzeitigen Wissensstand keine Indikation zur postoperativen Bestrahlung besteht [9, 55, 102, 163]. Durch diesen hohen Anteil der Patienten, die nicht von der Radiatio profitieren, sondern deren Prognose sich im Gegenteil aufgrund der Nebenwirkungen der Bestrahlung verschlechtert, wird die Gesamtüberlebensrate des analysierten Patientenkollektives sicherlich erheblich vermindert.

Größere Übereinstimmung in der internationalen Literatur ist hinsichtlich des Einflusses der postoperativen Strahlentherapie auf die Lokalrezidivrate zu beobachten. So zeigte sich lediglich in den zwei (Lafitte [101], Dautzenberg [42]) der zehn randomisierten Studien, deren

Aussagekraft aufgrund des hohen Anteils der Patienten mit dem Lymphknotenstatus N0 eingeschränkt ist, keine Beeinflussung der Lokalrezidivrate. In den Untersuchungen der übrigen acht Autoren [15, 57, 79, 84, 109, 120, 182, 190] wiesen die Patienten, die adjuvant bestrahlt wurden waren, eine deutlich – bei der LCSG [109], Mei [120] und Smolle-Jüttner [182] auch signifikant – geringere Lokalrezidivrate auf, als die Patienten der Vergleichsgruppe.

Insbesondere bei Patienten, die aufgrund des positivem Lymphknotenstatus ein höheres Lokalrezidivrisiko besitzen, wird durch die postoperative Radiatio demzufolge sicherlich die Lokalrezidivrate gesenkt. Dabei scheinen die Patienten mit positiven N2-Lymphknoten deutlicher von der Bestrahlung zu profitieren, als die Patienten, bei denen lediglich die Lymphknoten des N1-Levels infiltriert sind [109, 190]. Da das nichtkleinzellige Bronchialkarzinom bei einer Metastatisierungsrate nach postoperativer Radiotherapie von 30 bis 50 % [32, 43, 57, 79, 101, 105, 109, 120, 151, 182] jedoch offensichtlich zur raschen Tumorausbreitung neigt, und bereits disseminierte Tumorzellen nicht durch die Radiotherapie erfasst werden können, führt diese verbesserte lokoregionäre Kontrolle nicht notwendigerweise zu einem verbesserten Gesamtüberleben. In mehreren randomisierten Studien erfolgt deshalb derzeit die Überprüfung der Bedeutung der adjuvanten Radiochemotherapie versus der alleinigen postoperativen Radiatio. Dabei konnte zum Beispiel die Non-small Cell Lung Cancer Collaborative Group in ihrer 1995 veröffentlichten – auf den Daten von 52 randomisierten Studien basierende – Metaanalyse [137] ein tendenziell verbessertes Gesamtüberleben der mittels kombinierter Radiochemotherapie behandelten Patienten nachweisen.

➤ **UICC-Tumorstadium**

Wenn auch ohne die nötige statistische Signifikanz, so konnte doch anhand des vorliegenden Patientenkollektives die von zahlreichen Autoren [1, 14, 44, 45, 54, 56, 60, 86, 100, 105, 111, 129, 131, 144, 149, 155, 163, 185/186, 197, 206, 210] beschriebene prognostische Bedeutung der von Mountain [127, 129] erarbeiteten UICC-Stadieneinteilung für nichtkleinzellige Bronchialkarzinome bestätigt werden. Wie aus Tabelle 22 ersichtlich korrelieren dabei die eigenen 5-Jahresüberlebensraten nach postoperativer Strahlentherapie mit den Resultaten der Autoren Bailett [11], Debevec [44], Feng [57], Lee [105] und Sawyer [166].

Tabelle 22: 5-Jahresüberlebensraten in Abhängigkeit vom UICC-Tumorstadium nach

Operation und postoperativer Radiotherapie

Autor	Stadium I	Stadium II	Stadium IIIa	Stadium IIIb
Baillet [11]	52 %	60 %	31 %	
Debevec [44]			32 %	
Feng [57]		54 %	34.3 %	
Lee [105] (3-JÜR)	58.9 %	44.1 %	43.2 %	
Sawyer [166]			43 %	
eigene Studie	60 %	IIa: 50 % IIb: 47.4 %	42.1 %	0 %

Beim Vergleich dieser Daten mit den 5-Jahresüberlebensraten nach alleiniger operativer Therapie (siehe Tabelle 23) zeigen sich in den Tumorstadien I und II ähnliche Ergebnisse. Die Patienten im Tumorstadium IIIa weisen hingegen nach postoperativer Bestrahlung mit 31 bis 43 % verglichen mit 24 bis 31 % deutlich bessere 5-Jahresüberlebensraten auf, als nach alleiniger Operation.

Tabelle 23: 5-Jahresüberlebensraten in Abhängigkeit vom UICC-Tumorstadium nach alleiniger Operation

Autor	Stadium I	Stadium II	Stadium IIIa	Stadium IIIb
Barthlen [14]	Ia: 64.8 % Ib: 49.4 %	IIa: 46.1 % IIb: 43.4 %	23.8 %	
Feng [57]		49.4 %	31.1 %	
Ichinose [81]			31 %	
Mountain [131]	Ia: 67 % Ib: 57 %	IIa: 55 % IIb: 39 %	24 %	5 %
Nesbitt [135]	64.6 %	41.2 %		
Picardo [149] (2.5-JÜR)	59 %	50 %	34 %	

➤ Histologie

Bei der Analyse der Überlebensdaten in Abhängigkeit von der histologischen Differenzierung wiesen die Patienten mit Plattenepithelkarzinomen mit einer 5-Jahresüberlebensrate von 47.9 % eine deutlich bessere Prognose auf, als die Patienten mit Adenokarzinomen mit 32.0 %. Dieser Unterschied war jedoch nicht statistisch signifikant ($p = 0.065$).

Auch in der internationalen Literatur wird die prognostische Bedeutung des histologischen Typs derzeit kontrovers diskutiert. Von 30 Autoren, die in ihren Studien unter anderem den Einfluss der histologischen Differenzierung auf die Gesamtüberlebenszeit untersuchten,

konnten 13 [7, 48, 101, 105, 111, 115, 159, 163, 195, 202, 206, 208] keinen Unterschied zwischen den beiden genannten Histologietypen nachweisen. Bei insgesamt elf Autoren [1, 32, 54, 57, 60, 73, 91/92, 135, 155, 166, 210] wiesen die Patienten mit Plattenepithelkarzinomen um 10 bis 20 % bessere 5-Jahresüberlebensraten auf, als die Patienten mit Adenokarzinomen, wobei dieser Unterschied bei nur drei Autoren [1, 54, 135] auch statistisch signifikant war (bei 4 Autoren [32, 57, 91/92, 210] waren keine Signifikanzniveaus angegeben).

Ein deutlicher Überlebensvorteil (ebenfalls etwa 10 % bessere 5-Jahresüberlebensraten) der Patienten mit Adenokarzinomen ergab sich hingegen in den Untersuchungen von sechs [14, 28, 80/81, 100, 144, 149] der 30 genannten Autoren. Dieser Unterschied war jedoch nur bei den beiden Autoren Barthlen [14] und Pater [144] statistisch signifikant. In Tabelle 24 sind die Überlebensdaten für Patienten mit Plattenepithel- und Adenokarzinomen aus den Studien derjenigen Autoren, bei denen diese Angaben eruierbar waren, dargestellt.

Tabelle 24: Gesamtüberleben in Abhängigkeit von der Tumorhistologie

Autor	Beobachtungs- zeitraum	Plattenepithel- karzinom	Adeno- karzinom
Barthlen [14]	5-JÜR	28.2 %	38.0 %
Chung [32]	3-JÜR	52 %	29 %
Feng [57]	5-JÜR	56.6 %	21.0 %
Fu [60]	5-JÜR	55 %	35 %
Kirsh [91]	5-JÜR	43 %	27.5 %
Kirsh [92]	5-JÜR	33.9 %	12.3 %
Nesbitt [135] (nur T1)	5-JÜR	83 %	69 %
Pater [144]	2-JÜR	16.3 %	23.3 %
Picardo [149]	2.5-JÜR	48 %	58 %
Sawyer [166]	4-JÜR	34 %	28 %
eigene Studie	5-JÜR	47.9 %	32.0 %

➤ Grading

Anhand des vorliegenden Patientengutes konnte eine signifikante prognostische Bedeutung des histologischen Differenzierungsgrades sowohl für das Gesamtüberleben, als auch für das rezidiv- und fernmetastasenfreie Überleben nachgewiesen werden. Aufgrund der geringen Anzahl (n = 3) von Patienten mit gut differenziertem Tumor (G1) bezog sich dabei die Auswertung nur auf den Vergleich mäßig (G2) und schlecht (G3) differenzierter Tumoren.

Die Bedeutung des histologischen Differenzierungsgrades als Prognosefaktor des nichtkleinzelligen Bronchialkarzinoms ist in der internationalen Literatur bisher umstritten. Von sechs Autoren, die das Grading in ihre Überlebensanalysen miteinbezogen, war bei Sorensen et al. [186] und Tanaka et al. [195] kein Einfluss auf die Überlebenszeit nachweisbar. Bei Chapalier et al. [25], Fu et al. [60], Harpole et al. [73] Sawyer et al. [166] zeigte sich hingegen eine – bei Chapalier und Harpole statistisch signifikante – Beeinflussung des Gesamtüberlebens durch den Differenzierungsgrad.

In Tabelle 25 sind die 5-Jahresüberlebensraten der genannten Autoren (bei Chapalier et al. fehlen die entsprechenden Überlebensdaten) in Abhängigkeit vom Grading dargestellt.

Tabelle 25: 5-JÜR in Abhängigkeit vom histologischen Differenzierungsgrad

Autor	G1	G2	G3
Fu [60]	51 %	44 %	41 %
Harpole [73] (nur Stadium I)	60 %	73 %	52 %
Sawyer [166]	41 %		29 %
eigene Studie		56.2 %	27.9 %

5.2.7. Überleben in Abhängigkeit von operationsbedingten Faktoren

➤ Operationsverfahren

Bei der Analyse der Überlebensdaten in Abhängigkeit vom Operationsverfahren ergab sich – obwohl in dieser in der Gruppe die fortgeschrittenen Tumorstadien deutlich häufiger vertreten waren, und nachdem ein Einfluss des Resektionsstatus ausgeschlossen werden konnte – bei den mittels Pneumektomie behandelten Patienten tendenziell eine geringere Lokalrezidivrate, sowie ein besseres Gesamtüberleben, als bei den mittels Lobektomie behandelten Patienten.

Dabei wurde möglicherweise durch die Radikalität der Pneumektomie trotz der damit verbundenen erhöhten peri- und postoperativen Morbidität und Mortalität eine prognoseverbessernde Wirkung erzielt.

Von zehn Autoren, die den möglichen Einfluss des Operationsverfahrens untersuchten, konnten vier [7, 54, 73, 118] keine prognostische Bedeutung dieses Faktors feststellen. Hingegen zeigte sich bei den übrigen sechs Autoren [2, 81, 105, 121, 185, 206] ein – zum großen Teil signifikant

[2, 81, 121, 206] – besseres Überleben in der Gruppe der mittels Lobektomie behandelten Patienten. Dieses Resultat ist zum einen auf die höhere Morbiditäts- und Mortalitätsrate der Pneumektomie, und zum anderen auf das fortgeschrittenere Tumorstadium zurückzuführen, das per se einen anerkannten Prognosefaktor darstellt, und aufgrund dessen die Indikation zur Pneumektomie gestellt wurde.

Die in der Literatur angegebenen Überlebensdaten für mittels Lobektomie und Pneumektomie behandelte Patienten sind in Tabelle 26 dargestellt.

Tabelle 26: Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom Operationsverfahren

Autor	Beobachtungs- zeitraum	Lobektomie	Pneumektomie
Ichinose [81]	5-JÜR	32.8 %	17.1 %
Lee [105]	3-JÜR	49.1 %	43.5 %
Miller [121]	5-JÜR	31.0 %	17.2 %
eigene Studie	5-JÜR	37.5 %	44.9 %

➤ **Resektionsstatus**

Mit 43.4 % versus 37.4 % zeigte sich bei den Patienten ohne intraoperativ verbliebenen Tumorrest (R0-Resektion) eine deutlich – jedoch nicht signifikant – bessere 5-Jahresüberlebensrate, als bei den Patienten, bei denen an den Resektionsrändern noch mikroskopisch Tumorzellen nachweisbar waren (R1-Resektion). In Übereinstimmung mit diesem Ergebnis konnten die sieben Autoren [11, 88, 105, 126, 134, 166, 208], die die prognostische Bedeutung des Resektionsstatus untersuchten, einen Einfluss desselben auf die Überlebenszeit feststellen – wobei dieser Unterschied nur bei Sawyer et al. [166] nicht signifikant war. In diesen Studien wiesen die Patienten mit kompletter Resektion um durchschnittlich 10 bis 20 % bessere 5-Jahresüberlebensraten auf, als die Patienten mit inkompletter Resektion.

5.2.8. Überleben in Abhängigkeit von strahlentherapiebedingten Faktoren

➤ **Gesamtdosis**

Bei der Analyse der Überlebensdaten ergab sich bei den Patienten, die eine Gesamtdosis von mindestens 50 Gy erhalten hatten, mit 46.2 % versus 26.2 % ($p = 0.06$) eine deutlich höhere 5-Jahresüberlebensrate, als bei den Patienten, deren Gesamtdosis 45 oder 46 Gy betrug. Auch Emami et al. [54] beschrieb insbesondere für die Patienten mit inkompletter Resektion, denen postoperativ mindestens 50 Gy appliziert wurden, ein signifikant besseres Gesamtüberleben, als für diejenigen mit geringerer Bestrahlungsdosis. Keinen Unterschied konnte er hingegen beim Vergleich der Patienten mit einer Gesamtdosis von 50 und 60 Gy feststellen.

Auch bei Lonardi et al. [108], der den Einfluss der Gesamtdosis der primären Radiotherapie bei Patienten mit inoperablem nichtkleinzelligem Bronchialkarzinom (Stadium IIIb) untersuchte, zeigte sich mit einer 2-Jahresüberlebensrate von 20 % versus 4 % ein signifikant besseres Überleben bei den Patienten, die mit mindestens 50 Gy bestrahlt wurden.

➤ **Strahlenquelle**

Bei ähnlicher Stadienverteilung wiesen die Patienten, bei denen mittels Linearbeschleuniger produzierte Bremsstrahlung verwendet wurde, eine deutlich bessere 5-Jahresüberlebensrate (53.2 % versus 22.9 %) auf, als die Patienten, bei denen Kobalt 60 als Strahlenquelle diente.

Dieses Ergebnis bestätigt die Resultate von Philips et al. [148], nach denen Patienten, die mittels Linearbeschleuniger behandelt wurden, mit 30 % eine deutlich höhere 5-Jahresüberlebensrate aufwiesen, als mit 8 % die mittels Kobalt 60 bestrahlten Patienten (ein Signifikanzniveau wurde nicht angegeben).

Da jedoch bei nur 40 % (60 % 45 Gy) der mittels Kobalt 60 bestrahlten Patienten die Gesamtdosis 50 Gy betrug, während dies bei 86.5 % (13.5 % 45 Gy) der mittels Linearbeschleuniger behandelten Patienten der Fall war, ist ein Einfluss der Gesamtdosis auf dieses Ergebnis nicht auszuschließen.

➤ **Zeitdauer zwischen Operation und Strahlentherapie**

Nach der Einteilung der Patienten entsprechend ihrem Zeitabstand von der Operation bis zur Bestrahlung in die zwei Gruppen ≤ 60 Tage und > 60 Tage ergab sich für die Patienten, bei

denen die Radiatio maximal 60 Tage nach der Operation begonnen wurde, mit 50.8 % versus 30.4 % eine deutlich – statistisch jedoch nicht signifikant ($p = 0.088$) – bessere 5-Jahresüberlebensrate. Dieses Resultat unterstützt die Forderung nach einem Beginn der Strahlentherapie möglichst innerhalb von 4 bis 6 Wochen nach der Operation, da ein größerer Zeitabstand wahrscheinlich zu einem weiteren Tumorprogress führt.

Überraschenderweise zeigte sich hingegen in einer retrospektiven Untersuchung von Würschmidt et al. [208] bei den Patienten mit einem längeren Zeitintervall (37 bis 84 Tage) bis zur Radiotherapie eine signifikant ($p = 0.013$) bessere 5-Jahresüberlebensrate (26 % versus 15 %), als bei den Patienten, bei denen die Radiotherapie innerhalb von 18 bis 36 Tagen nach der Operation begonnen wurde. Die Autoren schlussfolgerten daraus, dass ein Beginn der Strahlentherapie innerhalb von sechs Wochen nach der Operation nicht nötig sei, und Patienten nach ausgedehnten Operationen möglicherweise von einem längeren Erholungszeitraum profitieren.

5.2.9. Überleben in Abhängigkeit von Laborparametern

➤ **Tumormarker**

Anhand des untersuchten Patientenkollektives konnte für die drei postoperativ bestimmten Tumormarker CYFRA 21-1, TPA (Tissue polypeptide antigen) und CEA (Carcinoembryonic antigen) eine signifikante prognostische Bedeutung nachgewiesen werden. Während die Patienten, bei denen die genannten Tumormarker vor Beginn der Radiotherapie innerhalb des definierten Normbereichs lagen, jeweils eine 5-Jahresüberlebensrate von 32.8 % bis 41.8 % aufwiesen, waren alle 27 Patienten, bei denen diese Tumormarker auf Werte oberhalb des Normbereiches erhöht waren, nach zwei Jahren verstorben.

Für die weiterhin untersuchten Tumormarker SCC (Squamous cell carcinoma antigen) und NSE (Neuron-specific enolase) war in dieser Studie kein Einfluss auf die Überlebenszeit der Patienten nachweisbar.

CEA (Carcinoembryonic antigen)

In der internationalen Literatur ist bei Patienten mit nichtkleinzelligen Bronchialkarzinomen die prognostische Bedeutung der einzelnen Tumormarker noch immer umstritten. Obwohl das CEA einer der am längsten bekannten und wohl auch am häufigsten untersuchten Tumormarker

ist [191], ist seine Bedeutung für Patienten mit nichtkleinzelligen Bronchialkarzinomen bisher nicht endgültig geklärt.

Im Gegensatz zu der vorliegenden Studie beziehen sich die Berechnungen der folgenden Autoren, die die prognostische Bedeutung des CEA überprüften, auf den prätherapeutisch – also präoperativ oder vor Chemo- oder Radiochemotherapie – bestimmten Wert. So berichteten Strauß et al. [191] über eine signifikant höhere Rezidivrate, und daraus resultierend eine geringere Gesamtüberlebenszeit in der Gruppe der Patienten mit bei Diagnosestellung erhöhtem CEA-Serumspiegel. In der univariaten Analyse von Rechnitzer et al. [155] ergab sich für die Patienten mit erhöhtem prätherapeutischen CEA-Spiegel zwar eine deutlich kürzere mediane Überlebenszeit (149 versus 201 Tage) als für die Patienten der Kontrollgruppe, doch dieser Unterschied war statistisch nicht signifikant. Keinen Einfluss des CEA auf das Gesamtüberleben konnten hingegen Picardo et al. [149] nachweisen.

In Übereinstimmung mit dem Resultat der eigenen Studie zeigte sich bei Yoshimasu et al. [209], die die prognostische Bedeutung des postoperativ bestimmten CEA an 31 Patienten untersuchten, eine signifikante Korrelation der Lokalrezidivrate sowohl mit dem höchsten postoperativen CEA-Serumspiegel (PLAT: postoperative CEA at plateau), als auch mit der postoperativen CEA-Produktion ($PROD = PLAT \times k(\text{rate of constant elimination})$).

Da die Halbwertszeit des Carcinoembryonalen Antigens von den drei Autoren Cristofori [39], Rapellino [154] und Yoshimasu [209] übereinstimmend mit ein bis drei Tagen angegeben wurde, ist bis zum Beginn der Radiotherapie (im vorliegenden Patientengut im Median 60 Tage) mit einer Normalisierung des CEA-Serumspiegels zu rechnen. Ein zu diesem Zeitpunkt erhöhtes CEA ist deshalb mit großer Wahrscheinlichkeit auf residuale Tumorzellen zurückzuführen, und somit ein potentieller Indikator für ein Lokalrezidiv oder Fernmetastasierung.

CYFRA 21-1

Von dem Tumormarker CYFRA 21-1 liegen bisher nur Untersuchungen zur Bedeutung des prätherapeutisch bestimmten Wertes vor. Von den Autoren Karnak [89], Pujol [152] und Reinmuth et al. [157] wird eine signifikante Assoziation des prätherapeutisch bestimmten Tumormarkers CYFRA 21-1 mit der Gesamtüberlebenszeit beschrieben. Auch Hatzakis et al. [76] berichteten – jedoch ohne Angabe der statistischen Signifikanz – über eine geringere

Überlebenszeit bei Patienten mit erhöhtem Serumspiegel des Tumormarkers. Dabei korrelierte in den Untersuchungen der Autoren Karnak et al. [89] und Pujol et al. [152] die Höhe des Serumspiegels des CYFRA 21-1 mit der überarbeiteten Stadieneinteilung von Mountain et al. [131].

Obwohl derzeit meines Wissens weder weitere Studien zur prognostischen Bedeutung des postoperativ bestimmten CYFRA 21-1, noch zur Halbwertszeit des Tumormarkers existieren, scheint – analog zum intensiver untersuchten CEA – ein zum Zeitpunkt der Radiotherapie erhöhter Serumspiegel auf intraoperativ verbliebene Tumorzellen hinzuweisen.

TPA (Tissue polypeptide antigen)

Den ebenfalls bisher nur unzureichend untersuchten Tumormarker TPA beschrieben Strauß et al. [191] als ebenso signifikanten prätherapeutischen prognostischen Faktor, wie den Allgemeinzustand der Patienten oder den Gewichtsverlust. Dabei waren erhöhte TPA-Serumspiegel – selbst unter Berücksichtigung aller bekannten klinisch-pathologischen Prognosefaktoren – mit einer signifikant geringeren Überlebenszeit assoziiert. Auch Hatzakis et al. [76] konnten eine Korrelation zwischen einem bei Diagnosestellung erhöhtem TPA-Serumspiegel und einem verschlechterten Gesamtüberleben feststellen (Ein Signifikanzniveau wurde nicht angegeben). Wie auch für den Tumormarker CYFRA 21-1 ist auch die mögliche prognostische Bedeutung des postoperativen TPA-Serumspiegels derzeit nicht untersucht. Da jedoch Rapellino et al. [154] die Halbwertszeit des TPA – unabhängig vom Primärtumor – mit etwa einem Tag angeben, ist ein circa sechs bis 8 Wochen postoperativ erhöhtes TPA ebenfalls am ehesten auf residuale Tumorzellen zurückzuführen, so dass auch dieser Tumormarker einen potentiellen Rezidivindikator darstellt.

Um die prognostische Bedeutung der drei oben genannten Tumormarker in der unmittelbaren postoperativen Situation zu klären, wird nun deren Überprüfung im Rahmen prospektiver Studien erforderlich.

SCC (Squamous cell carcinoma antigen)

Der Tumormarker SCC wird insbesondere von Plattenepithelkarzinomen exprimiert, konnte jedoch auch mit geringerer Häufigkeit bei nichtkleinzelligen Bronchialkarzinomen anderer Histologie nachgewiesen werden [191]. Im Gegensatz zu den Ergebnissen der vorliegenden Studie zeigte sich in den Untersuchungen von Picardo et al. [149], Strauß et al. [191] und Vassilakopoulos et al. [197] ein signifikant schlechteres Überleben der Patienten mit erhöhtem SCC-Spiegel.

NSE (Neuronenspezifische enolase)

Die Neuronenspezifische Enolase wird insbesondere von den Tumorzellen kleinzelliger Bronchialkarzinome exprimiert [191]. Dennoch konnten die Autoren Maeda [112] und Pujol [152] eine signifikante prognostische Bedeutung dieses Tumormarkers auch für Patienten mit nichtkleinzelligen Bronchialkarzinomen nachweisen. Auch in den Untersuchungen von Hatzakis et al. [76] (keine Angaben zur Signifikanz), sowie in der univariaten Analyse 30 prätherapeutischer Faktoren von Rechnitzer et al. [155] zeigten sich eine – statistisch jedoch nicht signifikant – geringere mediane Überlebenszeit (131 versus 172 Tage) der Patienten mit erhöhtem NSE-Spiegel. Im Gegensatz zu diesen Ergebnissen war anhand der eigenen Patientendaten keine Korrelation des NSE-Levels mit der Überlebenszeit nachweisbar. In Tabelle 27 ist zusammenfassend die Bedeutung der untersuchten Tumormarker in der Literatur dargestellt.

Tabelle 27: Prognostische Bedeutung von Tumormarkern in der Literatur

Autor	CYFRA 21-1	CEA	TPA	SCC	NSE
Hatzakis [76]	ja		ja		ja
Karnak [89]	ja				
Maeda [112]					ja
Picardo [149]		nein		ja	
Pujol [152]	ja				ja
Rechnitzer [155]		(ja)			(ja)
Reinmuth [157]	ja				
Strauß [191]		ja	ja	ja	
Vassilakopoulos [197]				ja	
eigene Studie	ja	ja	ja	nein	nein

(ja): prognostische Bedeutung erkennbar, jedoch nicht statistisch signifikant

➤ **Hämoglobin**

Anhand des vorliegenden Patientengutes konnte mittels der drei überprüften Grenzwerte 7.5, 8.0 und 8.5 mmol/l keine prognostische Bedeutung des unmittelbar vor Beginn der Radiotherapie bestimmten Hämoglobinwertes nachgewiesen werden.

In der internationalen Literatur wird die mögliche prognostische Bedeutung des Hämoglobinwertes derzeit kontrovers diskutiert. So zeigten in einer Untersuchung von Sorensen et al. [185] die Patienten mit einem Hämoglobinwert ≥ 7.5 mmol/l mit 128 Wochen

eine signifikant längere mediane Überlebenszeit, als mit 49 Wochen die Patienten mit einem $\text{Hb} < 7.5 \text{ mmol/l}$. Im Gegensatz dazu wiesen in der Studie von Rechnitzer et al. [155] die Patienten mit einem $\text{Hb} \leq 12.2 \text{ g/dl}$ ($\approx 7.57 \text{ mmol/l}$) die signifikant höhere mediane Überlebenszeit (201 versus 160 Tage) auf, als die Patienten mit einem $\text{Hb} > 12.2 \text{ g/dl}$.

Im Unterschied zu diesen beiden Autoren legten Paesmans et al. [141] nicht einen Grenzwert, sondern einen Normbereich fest. Dabei ergab sich für die Patienten mit einem Hämoglobinwert zwischen 12 g/dl ($\approx 7.4 \text{ mmol/l}$) und 18 g/dl ($\approx 11.2 \text{ mmol/l}$) mit 32 Wochen eine signifikant längere mediane Überlebenszeit, als mit 22 Wochen für die Patienten mit einem Hb unter 12 g/dl oder über 18 g/dl .

Während sich die drei genannten Autoren jedoch auf den prätherapeutisch (präoperativ [185] und vor Chemo- oder Chemoradiotherapie [141, 155]) bestimmten Hämoglobinwert bezogen, lag den Berechnungen der eigenen Studie der im Median 60 Tage postoperativ bestimmte Hb zugrunde. Dies führte zu einer Veränderung des ursprünglichen Hämoglobinwertes durch die Operation selbst, sowie durch anschließende peri- und postoperative Erythrozytenkonzentrattransfusionen, so dass ein direkter Vergleich mit den Resultaten der oben genannten Autoren nicht aussagekräftig ist.

5.3. Beurteilung der Nebenwirkungen

5.3.1. Lunge

Röntgenologische Zeichen einer radiogenen Pneumonitis ohne subjektive Symptome (Pneumonitis I°) waren bei 5 % der Patienten der vorliegenden Studie nachweisbar. Während sich bei den Autoren Mac Manus [111] und Sunyach [193] mit jeweils 6 % nahezu identische Resultate ergaben, berichteten Mayer et al. [116], Langendijk et al. [103] und Byhardt et al. [22] mit 13 %, 22 % und 23 % über ein deutlich häufigeres Auftreten der Pneumonitis I°.

Eine Pneumonitis II° mit klinischen Symptomen, die mittels Steroiden behandelt wurde, wurde bei 18 % der Patienten der eigenen Studie diagnostiziert. Dabei ist dieses Ergebnis mit den Häufigkeitsangaben anderer Autoren [22, 103, 111, 193] von 11 % bis 24 % durchaus vergleichbar. Lediglich Choi et al. [28] berichteten in ihrer 1980 veröffentlichten Studie mit nur

3.2 % (3/92) über ein geringeres Auftreten der Pneumonitis II° nach postoperativer Radiatio mit einer deutlich reduzierten Gesamtdosis von 40 bis 45 Gy.

Bei keinem der beobachteten Patienten trat eine Pneumonitis III° mit starken Symptomen oder zusätzlicher Sauerstoffapplikation auf. Auch in der internationalen Literatur wird die Häufigkeit dieser pulmonalen Nebenwirkung mit 0 % bis 4 % [10, 22, 28, 42, 109, 111, 114, 205] als sehr gering angegeben. Einzig in der Studie von Sunyach et al. [189] entwickelten 17 % der Patienten nach primärer (n = 23) oder postoperativer (n = 31) Bestrahlung mit einer Gesamtdosis von 66 Gy eine Pneumonitis III°.

Über eine verstärkte oder neu aufgetretene Dyspnoe oder über temporären Husten berichteten je 62 % und 40 % der Patienten der vorliegenden Studie. Mit 16 %, 21 % und 27 % fanden sich hingegen bei den Autoren Pignon [150], Langendijk [103] und Mayer [118] deutlich geringere Häufigkeitsangaben dieser pulmonalen Nebenwirkungen. Da diese Nebenwirkungen jedoch eine subjektiv empfundene nicht messbare Größe darstellen, und aufgrund ihres temporären Auftretens von der Qualität der Dokumentation abhängig sind, ist der direkte Vergleich mit den Häufigkeitsangaben anderer Autoren kritisch bewerten.

5.3.2. Gastrointestinaltrakt

Während der Strahlentherapie erkrankten 21 % der Patienten an einer radiogenen Ösophagitis II° mit temporärer Dysphagie. Dieses Resultat korreliert mit den Angaben anderer Autoren [4, 10, 108, 109, 114, 118, 150, 205], die die Häufigkeit der Dysphagie nach der Bestrahlung von Bronchialkarzinomen mit 15 bis 51 % angeben (siehe Tabelle 26).

5.3.3. Haut

Für den Vergleich der Häufigkeit akuter Hautreaktionen im Bereich des Bestrahlungsfeldes stehen nur wenige Daten anderer Autoren zur Verfügung. So berichtete die Lung Cancer Study Group [109, 205] über eine radiogene Dermatitis bei 11 % der Patienten, ohne diese näher zu klassifizieren. Bei Maguire et al. [114], der die Nebenwirkungsrate nach primärer hyperfraktionierter akzelerierter Radiatio mit einer Gesamtdosis von 73 bis 80 Gy untersuchte, fanden sich mit 4 % nur Angaben zur Hautreaktion III° (konfluierende Epitheliolysen).

Lediglich Lonardi et al. [108] analysierte das Auftreten von Hautreaktionen gemäß der Klassifikation der RTOG [38] bei Patienten, die mittels primärer Bestrahlung mit durchschnittlich 50 Gy behandelt wurden waren. Dabei lag die Anzahl der Hautreaktionen I° mit 17 % deutlich unter dem eigenen Ergebnis (60 %). Vereinzelte feuchte Epitheliolysen (Hautreaktion II°) traten wiederum mit 36 % bei Lonardi et al. [108] häufiger auf, als bei dem vorliegenden Patientengut. Einer Hautreaktion III° entsprechenden konfluierende Epitheliolysen waren bei keinem der Patienten von Lonardi et al. und bei 2 % der Patienten der eigenen Studie zu beobachten (siehe Tabelle 28).

5.3.4. Nervensystem

Bei keinem Patienten dieser Studie traten durch die Radiotherapie bedingte neurologische Symptome auf, die maximale Rückenmarksdosis betrug dabei 40 Gy. Auch bei Maguire et al. [114] waren neurologische Symptome bei keinem und bei Choi et al. [28] bei 1 % der Patienten zu beobachten.

Hingegen berichtete die Lung Cancer Study Group [109, 205] in ihrer randomisierten Studie über eine nicht näher differenzierte neurologische Toxizität bei 10 % der 110 Patienten nach postoperativer Strahlentherapie (GD 50 Gy) mit einer – im Vergleich zur eigenen Studie erhöhten – maximalen Rückenmarksdosis von 45 Gy. Bei einem dieser Patienten entwickelte sich zwei Jahre nach der Therapie eine Paraplegie.

Tabelle 28 zeigt eine Zusammenfassung der Nebenwirkungsrate nach primärer oder postoperativer Radiotherapie in den Studien der bereits genannten Autoren.

Tabelle 28: Nebenwirkungen der Radiotherapie

Autor	Pneumonitis			ZNS	Dyspnoe	Husten	Dysphagie	Hautreaktion		
	I°	II°	III°					I°	II°	III°
Armstrong [4]		9 %					18 %			
Bahri [10]	6.8 %		0 %				51 %			
Byhardt [22]	23 %	11 %	3 %							
Choi [28]		3.2 %	1 %	1 %						
Dautzenberg [42]			4 %							
Graham [68]		20 %								
Langendijk [103]	22 %	14 %			21 %	21 %				
Lonardi [108]							32 %	17 %	36 %	0 %

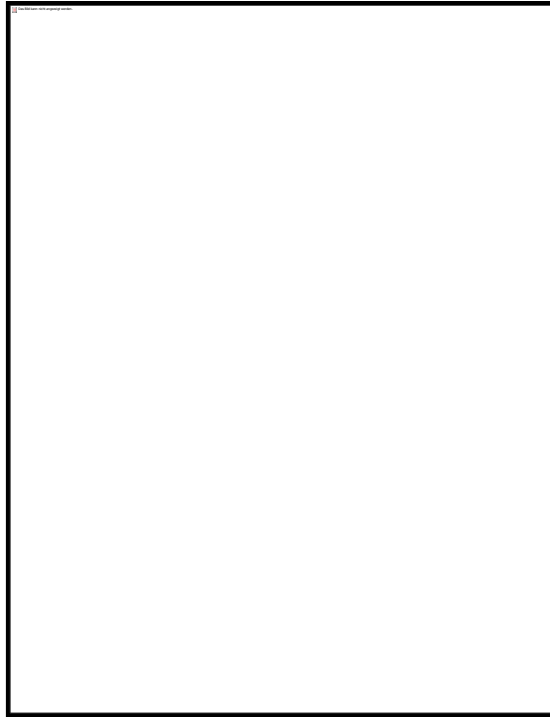
LCSG [109, 205]	14 %	2 %	10 %			24 %	11 %		
Mac Manus [111]	6 %	24 %	2 %						
Maguire [114]			3 %	0 %		15 %			4 %
Mayer [118]	13 %				27.6 %	20.5 %			
Pignon [150]					16 %	30 %			
Sunyach [193]	6 %	20 %	17 %						
eigene Studie	5 %	18 %	0 %	0 %	62 %	40 %	21 %	60 %	2 %

5.3.5. Nebenwirkungen in Abhängigkeit von der Strahlenquelle

Bei der Betrachtung der Nebenwirkungsrate in Abhängigkeit von der verwendeten Strahlenquelle zeigte sich in der Gruppe der Patienten, die mittels Kobalt 60 bestrahlt wurden, eine tendenziell höhere Rate akuter Hautreaktionen (I°: 66.7 vs. 56.4 %, II°: 7.4 vs. 5.5 %, III°: 7.4 vs. 0 %). Bei den gastrointestinalen und pulmonalen Nebenwirkungen waren hingegen keine deutlichen Unterschiede zwischen den mittels Kobalt 60 und den mittels Linearbeschleuniger behandelten Patienten nachweisbar.

Obwohl mir zu diesem Thema keine Studien anderer Autoren bekannt sind, lässt sich diese Beobachtung dennoch aufgrund physikalischer Grundlagen erklären. Die mittels Linearbeschleuniger erzeugte Photonenstrahlung ist im Vergleich zur γ -Strahlung des künstlichen Radioisotops Kobalt 60 durch eine verbesserte Tiefenwirkung gekennzeichnet. Dadurch wird die Haut im Bestrahlungsgebiet nicht mit 90 bis 100 % der Gesamtdosis belastet, wie bei der Verwendung von Kobalt 60, sondern nur mit etwa 60 % [158]. Die Isodosen für beide Strahlenquellen sind in Abbildung 34 dargestellt.

Abbildung 36: Isodosen für Kobalt 60 und Linearbeschleuniger [158]



5.3.6. Nebenwirkungen in Abhängigkeit von der Gesamtdosis

Bei der Analyse der akuten Nebenwirkungen in Abhängigkeit von der Gesamtbestrahlungsdosis ergab sich in der Gruppe der Patienten, denen 50 Gy appliziert wurde, mit 26.3 % eine deutlich höhere Rate an Ösophagitis II°, als mit 8 % in der Gruppe der Patienten, die mit insgesamt 45 oder 46 Gy bestrahlt wurden.

Im Gegensatz dazu berichteten Baumann et al. [16], die den Schweregrad und Verlauf der radiogenen Ösophagitis bei dosiseskalierter CHARTWEL-Bestrahlung (CHART-weekend left) von nichtkleinzelligen Bronchialkarzinomen mit Gesamtdosen von 54 bis 60 Gy untersuchten, über eine vorübergehende Dysphagie bei 90 % der 62 Patienten. Aus diesen und den eigenen Resultaten lässt sich demzufolge auf eine Dosisabhängigkeit der radiogenen Ösophagitis schließen.

Bei der Betrachtung der akuten Nebenwirkungen war weiterhin ein erhöhtes Auftreten von lokalen Hautreaktionen bei den Patienten mit der geringeren Dosis von 45/46 Gy auffällig. Da jedoch von den 25 Patienten, denen 45 oder 46 Gy appliziert wurde, 19 mittels Kobalt 60

bestrahlt wurden, ist diese erhöhte Dermatitisrate am ehesten auf die Strahlenquelle mit ihrer höheren Hautbelastung zurückzuführen.

5.3.7. Nebenwirkungen in Abhängigkeit vom Bestrahlungsfeld

Bei der Analyse der akuten Nebenwirkungen in Abhängigkeit von der Größe des Bestrahlungsfeldes zeigte sich bei den Patienten, bei denen die Fläche des anterioren Bestrahlungsfeldes mehr als 250 cm² betrug, in allen untersuchten Kategorien (Haut, Lunge, Gastrointestinaltrakt) eine um 5 bis 20 % höhere Nebenwirkungsrate, als bei den Patienten mit einem Bestrahlungsfeld ≤ 250 cm². Hingegen konnten Byhardt et al. [22], die in ihrer Studie unter anderem den Einfluss der Feldgröße (< 180 cm² vs. ≥ 180 cm²) auf die pulmonale Toxizität bei primärer hyperfraktionierter Radiotherapie untersuchten, keinen Unterschied in der Häufigkeit akuter (15 % vs. 14 %) und später (27 % vs. 33 %) Nebenwirkungen feststellen.

5.3.8. Einfluss der Strahlentherapie auf die Lungenfunktion

Bei der Analyse des Lungenfunktionsparameters der forcierten Einsekundenkapazität (FEV1), war ein Abfall des Mittelwertes der FEV1 von 60.4 % vor auf 56.8 % vier bis sechs Wochen nach der Radiotherapie, sowie ein Wiederanstieg auf 59.3 % nach drei Monaten nachweisbar. Dies entspricht einer geringfügigen temporären Verschlechterung der Lungenfunktion unter der Strahlentherapie, die jedoch innerhalb von drei Monaten vollständig reversibel ist.

Im Gegensatz dazu konnten Sunyach et al. [193] keinen Unterschied zwischen der FEV1 unmittelbar vor (82.2 %) und sechs Wochen nach (82.3 %) der Strahlentherapie feststellen. Auch bei Bahri et al. [10], die unter anderem den Verlauf verschiedener Lungenfunktionsparameter nach primärer Radiatio analysierten, zeigte sich bei sechs der elf Patienten keine Veränderung der FEV1 um mindestens 10 %, bei drei Patienten ein Anstieg und bei zwei Patienten ein Abfall um mehr als 10 % des Ausgangswertes.

6. Schlussfolgerung

1. Die retrospektive Auswertung der 82 Patienten mit nichtkleinzelligen Bronchialkarzinomen, die mittels Operation und postoperativer Radiotherapie behandelt wurden, ergab mit den Angaben der internationalen Literatur korrelierende Überlebens-, Lokalrezidiv- und Fernmetastasenraten.
Auch die Häufigkeit akuter Nebenwirkungen (I°-III°) der Radiotherapie ist mit den Angaben anderer Autoren vergleichbar, wobei eine Korrelation der Nebenwirkungsrate mit der Größe des anterioren Bestrahlungsfeldes nachweisbar war. Das vermehrte Auftreten akuter Hautreaktionen bei den mittels Kobalt 60 bestrahlten Patienten ist am ehesten auf die höhere Strahlendosis an der Hautoberfläche zurückzuführen.
2. Bei der Überprüfung möglicher Prognosefaktoren zeigte sich eine signifikante Abhängigkeit der Gesamtüberlebenszeit vom T-Stadium, dem histologischen Differenzierungsgrad (G2 vs. G3), sowie den postoperativ bestimmten Tumormarkern CEA, CYFRA 21-1 und TPA. Weiterhin konnte eine signifikante Korrelation des CYFRA 21-1 mit der Fernmetastasierungsrate, sowie des TPA mit dem ereignisfreien Überleben nachgewiesen werden. Ein zum Beginn der postoperativen Radiatio erhöhter CEA-, CYFRA 21-1- oder TPA-Serumspiegel ist demzufolge ein potentieller Indikator für residuale Tumorzellen, so dass diese Beobachtung in einer prospektiven Studie validiert werden sollte.
3. Die nahezu identischen 5-Jahresüberlebensraten der Patienten mit N0-, N1- und N2-Lymphknotenbefall können auf eine prognoseverbessernde Wirkung der postoperativen Radiatio für Patienten mit tumorzellinfiltrierten Lymphknoten hinweisen. Aufgrund der fehlenden Charakterisierung des N2-Status ist dessen Einfluss jedoch nicht beurteilbar, und bei einem Evidenzlevel III dieser retrospektiven Analyse sind die vorliegenden Resultate lediglich als Hinweis zu deuten, deren Bedeutung im Rahmen randomisierter Studien – die insbesondere das Ausmaß des Lymphknotenbefalls berücksichtigen – untersucht werden sollte.

7. Literaturverzeichnis

1. Alexiou, C. / Beggs, D. / Rogers, M.L. / Beggs, L. / Asopa, S. / Salama, F.D. (2001): Pneumectomy for non-small cell lung cancer. Predictors of operative mortality and survival. Eur J Cardiovasc Surg 20: 476-480
2. Angeletti, C.A. / Lucchi, M. / Fontanini, G. / Mussi, A. / Chella, A. / Ribechini, A. (1996): Prognostic significance of tumoral angiogenesis in completely resected late stage lung carcinoma (stage IIIa-N2): Impact of adjuvant therapies in a subset of patients at high risk of recurrence. Cancer 78: 409-415
3. Arbeitsgemeinschaft Bevölkerungsbezogener Krebsregister in Deutschland (1999). Krebs in Deutschland. 2. Aktualisierte Ausgabe, Saarbrücken
4. Armstrong, J. / Raben, A. / Zelefsky, M. / Burt, M. / Leibel, S. / Burman, C. / Kutcher, G. et al. (1997): Promising survival with three-dimensional conformal radiation therapy for non-small cell lung cancer. Radiotherapy and Oncology 44: 17-22
5. Armstrong, J. / Mc Gibney, C. (2000): The impact of three-dimensional radiation on the treatment of nonsmall cell lung cancer. Radiotherapy and Oncology 56: 157-167
6. Arroliga, C.A. / Matthay, R.A. (1993): The role of bronchoscopy in lung cancer. Clin Chest Med 14 (1): 87-98
7. Astudillo, J. / Conill, C. (1990): Role of postoperative radiation therapy in stage IIIa non-small cell lung cancer. Ann Thorac Surg 50: 618- 623
8. AWMF (2000): Kurzgefasste Interdisziplinäre Leitlinien. Prinzipien der modernen Strahlentherapie. A 3, S. 22 ff
9. AWMF (2000): Kurzgefasste Interdisziplinäre Leitlinien. Therapie des nichtkleinzelligen Lungenkarzinoms. B16, S. 230 ff
10. Bahri, S. / Flickinger, J.C. / Kalend, A.M. / Deutsch, M. / Belani, C.P. / Sciurba, F.C. / Luketich, J.D. / Greenberger, J.S. (1999): Results of multifield conformal radiation

therapy of non-small cell lung carcinoma using multileaf collimation beams. *Radiat Oncol Investig* 7: 297-308

11. Baillet, F. / Manoux, D. / Lange, J. / Homasson, J.P. / Simon, J.M. / Diana, C. / Ronchin, P. / Pierga, J.Y. / Housset, M. / Mazon, J.J. / Rozec, C. (1997): Postoperative radiation therapy in non-small cell lung cancer. A series of 374 cases. *Cancer Radiotherapy* 1: 137-142
12. Bangma, P.J. (1972): Postoperative radiotherapy. In: Deeley, T.J. (ed.): *Modern radiotherapy: Carcinoma of the bronchus*. Edited by Deeley, T.J., Butterworth & Co., London: 163-170
13. Bartelink, H. / Jassem, J. (1996): Postoperative radiotherapy in non-small cell lung cancer: More questions than answers. *British Journal of Cancer* 74: 495
14. Barthlen, W. / Präuer, H.W. / Hölzel, D. / Schubert-Fritschle G. (1993): Überlebenswahrscheinlichkeit und prognostische Faktoren des Bronchialkarzinoms. *Langenbecks Arch Chir* 378: 26-31
15. Basso Ricci, S. / Milani, F. / Gramaglia, A. / Villa, S. (1991): Surgery (S) vs surgery + radiotherapy (S+RT) in T2 N1-2 non-small cell lung carcinoma (NSCLC): An analysis of mean term data. *Lung Cancer* 7: 99
16. Baumann, M. / Saunders, M. / Dornfeld, S. / Herrmann, T. / Dörr, W. (1996) : Schweregrad und Verlauf der radiogenen Ösophagitis bei dosiseskalierter CHARTWEL-Bestrahlung von Bronchialkarzinomen (Vortrag). *Strahlenther Onkol* 172, Sonderheft I, S. 74
17. Baumann, M. / Appold, S. / Petersen, C. / Zips, D. / Herrmann, T. (2001): Dose and fractionation concepts in the primary radiotherapy of non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 33 Suppl 1: S35-45
18. Begin, P. / Deschamps, C. / Gauthier, J.J. / Martin, R.R. (1984): Functional effects of pneumectomy and bilobectomy for lung cancer. *Respiration* 46: 8-16

19. Bonner, J.A. / Garces, Y.I. / Sawyer, T.E. / Gould, P.M. / Foote, R.L. / Lange, C.M. (1999): Frequency of non-contiguous lymph node involvement in patients with resectable non-small cell lung carcinoma. *Cancer* 86: 1159-1164
20. Bradley, J.D. / Ieumwananonthachai, N. / Purdy, J.A. / Wasserman, T.H. / Lockett, M.A. / Graham, M.V. / Perez, C.A. (2002): Gross tumor volume, critical prognostic factor in patients treated with three-dimensional conformal radiation therapy for non-small cell lung carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 52 (1): 49-57
21. Brenner, A. (1999): Ergebnisse der operativen Therapie des nichtkleinzelligen Bronchialkarzinoms unter besonderer Berücksichtigung der Effizienz einer schematisierten Tumornachsorge. Dissertation, Jena
22. Byhardt, R.W. / Martin, L. / Pajak, T.F. / Shin, K.H. / Emami, B. / Cox, J.D. (1993): The influence of field size and other treatment factors on pulmonary toxicity following hyperfractionated irradiation for inoperable non-small cell lung cancer (NSCLC). Analysis of a Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) protocol. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 27 (3): 537-44
23. Byhardt, R.W. (1995): The evolution of Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) protocols for non-small cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 32 (5): 1513-1525
24. Cerfolio, R.J. / Allen, M.S. / Trastek, V.F. / Deschamps, C. / Scanlon, P.D. / Pairolero, P.C. (1996): Lung resection in patients with compromised pulmonary function. *Ann Thorac Surg* 62: 348-351
25. Chapalier, A. / Fadel, E. / Macchiarini, P. / Ladurie, F.R. / Cerrina, J. / Dartevielle, P (2000): Factors affecting long-term survival after en bloc resection of lung cancer invading chest wall. *Eur J Cardio Thorac Surg* 18: 513-518
26. Cheung, P.C.F. / Mackie, W.J. / Dixon, P. / Brundage, M.D. / Youssef, M.Y. / Zhou, S. (2000): Involved-field radiotherapy alone for early-stage non-small cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 48 (3): 703-710

27. Chien, C.R. / Chen, S.W. / Hsieh, C.Y. / Liang, S.H. / Huang, C.Y. (2001): Intrathoracic failure pattern and survival status following 3D conformal radiotherapy for non-small cell lung cancer: A preliminary report. *Jpn J Clin Oncol* 31 (2): 55-60
28. Choi, N.C. / Grillo, H.C. / Gardiello, M. / Scannell, J.G. / Wilkins, E.W. (1980): Basis for new strategies in postoperative radiotherapy of bronchogenic carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 6: 31-35
29. Choi, N.C. (1991): Controversies in the role of postoperative radiotherapy in stages II and IIIa resected non-small cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 20: 1137-1141
30. Choi, N. / Baumann, M. / Flentje, M. / Kellokumpu-Lehtinen, P. / Senan, S. / Zamboglou, N. / Kosmidis, P. (2001): Predictive factors in radiotherapy for non-small cell lung cancer: present status. *Lung Cancer* 31(1): 43-56
31. Choy, H. / Chakravarthy, A. / Kim, J.S. (2001): Radiation therapy for non-small cell lung cancer (NSCLC). *Cancer Treat Res* 105: 121-148
32. Chung, C.K. / Stryker, J.A. / O'Neill, M. / Demuth, W.E. (1982): Evaluation of adjuvant postoperative radiotherapy for lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 8 (11): 1877-1880
33. Cox, J.D. / Komaki, R. / Byhardt, R.W. (1983): Is immediate chest radiotherapy obligatory for any or all patients with limited-stage non-small cell carcinoma of the lung? Yes. *Cancer Treatment Reports* 67 (4): 327-331
34. Cox, J.D. / Azarnia, N. / Byhardt, R.W. / Shin, K.H. / Emami, B. / Pajak, T.F. (1990): A randomized phase I/II trial of hyperfractionated radiation therapy with total doses of 60.0 Gy to 79.2 Gy: possible survival benefit with greater than or equal to 69.6 Gy in favourable patients with Radiation Therapy Oncology Group stage III non-small cell lung carcinoma: report of Radiation Therapy Oncology Group. *J Clin Oncol* 8 (9): 1543-1555

35. Cox, J.D. / Azarnia, N. / Byhardt, R.W. / Shin, K.H. / Emami, B. / Perez, C.A. (1991): N2 (clinical) non-small cell carcinoma of the lung: Prospective trials of radiation therapy with total doses 60 Gy by the Radiation Oncology Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 20: 7-12
36. Cox, J.D. / Pajak, T.F. / Herskovic, A. / Urtasun, R. / Podolsky, W.J. / Seydel, H. (1991): Five-year survival after hyperfractionated radiation therapy non-small cell carcinoma of the lung (NSCLC): results of RTOG protocol 81-08. *Am J Clin Oncol* 14 (4): 280-284
37. Cox, J.D. / Sause W.T. / Byhardt, R.W. / Komaki, R. / Perez, C.A. / Pajak, T.F. (1994): Dose intensity of radiation therapy in non-small cell carcinoma of the lung: A review of RTOG data and strategies. *Lung Cancer* 10 (1): S161-66
38. Cox, J.D. / Stetz, J. / Pajak, T.F. (1995): Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 31 (5): 1341-46
39. Cristofori, R. / Aimo, G. / Mengozzi, G. / Oliaro, A. / Revello, F. / Rapellino, M. (1999): Tumor markers kinetic in malignant lung neoplasms. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 40 (2): 299-305
40. Darmstrup, L. / Poulson, H.S. (1994): Review of the curative role of radiotherapy in the treatment of non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 11: 153-178
41. Dautzenberg, B. / Chastang, C. / Arriagada, R. / Chevalier, T. / Belpomme, D. / Hurdebourcq, M. / Lebeau, B. / Fabre, C. / Charvolin, P. / Guerin, R. (1995): Adjuvant radiotherapy versus combined sequential chemotherapy followed by radiotherapy in the treatment of resected non-small cell lung carcinoma. *Cancer* 76: 779-786
42. Dautzenberg, B. / Arriagada, R. / Chammard, A.B. / Jarema, A. / Mezzetti, M. / Mattson, K. (1999): A controlled study of postoperative radiotherapy for patients with completely resected nonsmall cell lung carcinoma. *Cancer* 86: 265-273

43. Davila, D.G. / Williams, D.E. (1993): The etiology of lung cancer. *Mayo Clin Proc* 68: 170-182
44. Debevec, M. / Bitenc, M. / Vidmar, S. / Rott, T. / Orel, J. / Strojan, P. / Kovac, V. (1996): Postoperative radiotherapy for radically resected N2 non-small-cell lung cancer (NSCLC): randomised clinical study 1988-1992. *Lung Cancer* 14: 99-107
45. van Dijck, J.A. / Festen, J. / de Kleijn, E.M. / Kramer, G.W. / Tjan-Heijnen, V.C. in collaboration with the Working Group on Lung Cancer of the Comprehensive Cancer Centre East (2001): Treatment and survival of patients with non-small cell lung cancer Stage IIIA diagnosed in 1989-1994: a study in the region of the Comprehensive Cancer Centre East, The Netherlands. *Lung Cancer* 34(1): 19-27
46. Doddoli, C. / Rollet, G. / Thomas, P. / Ghez, O. / Seree, Y. / Giudicelli, R. / Fuentes, P. (2001): Is lung cancer surgery justified in patients with direct mediastinal invasion? *Eur J Cardiovasc Surg* 20: 339-343
47. Drings, P. / Vogt-Moykopf, I. (1999): 20 Jahre Tumorthherapie in der Thoraxklinik Heidelberg-Rohrbach: Rückblick und Ausblick zur Jahrtausendwende.
48. Durcy, M.L. / Komaki, R. / Oswald, M.J. / Mountain, C.F. (1991): Comparison of surgery and radiation therapy for non-small cell carcinoma of the lung with mediastinal metastasis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 21: 629-636
49. Edelman, M.J. (2001): New directions in the treatment of non-small cell lung cancer: An overview. *The Oncologist* 6 (1): 1-3
50. Elia, S. / Griffo, S. / Gentile, M. / Costabile, R. / Ferrante, G. (2001): Surgical treatment of lung cancer invading chest wall: a retrospective analysis of 110 patients. *Eur J Cardiovasc Surg* 20: 356-360
51. Emami, B. (1994): Management of hilar and mediastinal lymph nodes with radiation therapy in the treatment of lung cancer. In: Meyer, J.L. (ed): *The lymphatic system and Cancer*. *Front Radiat Ther Oncol*. Basel, Karger, 28: 102-120

52. Emami, B. (1996): Three-dimensional conformal radiation therapy in bronchogenic carcinoma. *Seminars in Radiation Oncology* 6 (2): 92-97
53. Emami, B. / Graham, M. (1997): Lung In: Perez, C.A. / Brady, L.W. (eds.): *Principles and practice of radiation oncology*. (ed 3) Lipincott-Raven Publishers, Philadelphia: 1181- 1220
54. Emami, B. / Kaiser, L. / Simpson, J. / Shapiro, S. / Roper, C. / Lockett, M.A. (1997): Postoperative radiation therapy in non-small cell lung cancer. *Am J Clin Oncol* 20 (5): 441-448
55. Ettinger, D.S. / Cox, J.D. / Ginsberg R.J. / Komaki, R. / Kris, M.G. / Livingston (1996): NCCN Non-small cell lung cancer Practice Guidelines. The National Comprehensive Cancer Network. *Oncology (Huntingt)* 10 (Suppl.11): 81-111
56. Feld, R. / Borges, M. / Giner, V. / Ginsberg, R. / Harper, P. / Klastersky, J. (1994): Prognostic factors in non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 11 (3): S19-S23
57. Feng, Q.F. / Wang, M. / Wang, L.J. / Yang, Z.Y. / Zhang, Y.G. / Zhang, D.W. / Yin, W.B. (2000): A study of postoperative radiotherapy in patients with non-small cell lung cancer: A randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 47 (4): 925-929
58. Fietkau, R. (2000): Einfluss des Zeitintervalls Operation – Strahlentherapie auf die Behandlungsergebnisse. *Strahlenther Onkol* 176 (10): 452-457
59. Friedel, G. / Hruska, D. / Budach, W. / Wolf, M. / Kyriss, T. / Hürtgen, M. / Eulenbruch, H.P. / Dierkesmann, R. / Toomes, H. (2000): Neoadjuvant chemoradiotherapy of stage III non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 30: 175-185
60. Fu, X.L. / Zhu, X.Z. / Shi, D.R. / Xiu, L.Z. / Wang, L.J. / Zhao, S. / Qian, H. / Lu, H.F. / Xiang, Y.B. / Jiang, G.L. (1999): Study of prognostic predictors for non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 23: 143-152

61. Galietti, F. / Giorgis, G.E. / Toffola, A.D. / Ciotta, D. / Moschini, M.T. / Oliaro, A. (1988): Epidemiological study of 3.398 cases of lung cancer histologically ascertained in 1973-84. *Panminerva Medica* 30 (1): 16-22
62. Gandara, D.R. / Lara, P.N. / Goldberg, Z. / Roberts, P. / Lau, D.H. (2001): Neoadjuvant therapy for non-small cell lung cancer. *Anti-Cancer Drugs* 12 (1): S5-S9
63. Gauden, S.J. / Tripcony, L. (2001): The curative treatment by radiation therapy alone of stage I non-small cell lung cancer in a geriatric population. *Lung Cancer* 32: 71-79
64. Gould, P.M. / Bonner, J.A. / Sawyer T.E. / Deschamps, C. / Lange, C.M. (1999): Patterns of failure and overall survival in patients with completely resected T3 N0 M0 non-small cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 45: 91-95
65. Graham, M.V. / Pajak, T.E. / Herskovic, A.M. / Emami, B. / Perez, C.A. (1995): Phase I / II study of treatment of locally advanced (T3 / T4) non-oat cell lung cancer with concomitant boost radiotherapy by the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG 83-12): Long Term Results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 31 (4): 819-825
66. Graham, M.V. / Purdy, J.A. / Emami, B. / Matthews, J.W. / Harms, W.B. (1995): Preliminary results of a prospective trial using three-dimensional radiotherapy for lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 33 (5): 993-1000
67. Graham, M.V. / Purdy, J.A. / Emami, B. / Harms, W.B. / Matthews, J.W. (1996): 3-D conformal radiotherapy for lung cancer. The Washington University Experience. In: Meyer, J.L. / Purdy, J.A. (eds): 3-D conformal radiotherapy. *Front Radiat Ther Oncol*. Basel, Karger, Vol. 29: 188-198
68. Graham, M.V. / Purdy, J.A. / Emami, B. / Harms, W.B. / Bosch, W. / Lockett, M.A. (1999): Clinical dose-volume histogram analysis for pneumonitis after 3D treatment for non-small cell lung cancer (NSCLC). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 45 (2): 323-329
69. Granone, P. / Trodella, L. / Margaritora, S. / Cesario, A. / Corbo, G.M. / Mantini, G. / Calducci, M. / Fumagalli, G. (2000): Radiotherapy versus follow-up in the treatment of

pathological stage Ia and Ib non-small cell lung cancer. Early stopped analysis of a randomized controlled study. *Eur J Cardiothorac Surg* 18 (4): 418-24

70. Green, N. / Kurohara, S. / George, F.W. / Crews, Q.E. (1975): Postresection irradiation for primary lung cancer. *Radiology* 116: 405-407
71. Gridelli, C. / Perrone, F. / Nelli, F. / Ramponi, S. / de Marinis, F. (2001): Quality of life in lung cancer patients. *Ann Oncol* 12 Suppl 3: S21-5
72. Gu, C.D. / Osaki, T. / Oyama, T. / Inoue, M. / Kodate, M. / Dobashi, K. / Oka, T. / Yasumoto, K. (2002): Detection of micrometastatic tumor cells in pN0 lymph nodes of patients with completely resected non-small cell lung cancer. Impact on recurrence and survival. *Ann Surg* 235 (1): 133-139
73. Harpole, D.H. / Herndon, J.E. / Wolfe, W.G. / Iglehart, J.D. / Marks, J.R. (2002): A prognostic model of recurrence and death in stage I nonsmall cell lung cancer utilizing presentation, histopathology and oncoprotein expression. *Cancer Research* 55: 51-56
74. Harpole, D.H. (1995): Prognostic issues in non-small cell lung cancer. *Chest* 107: 267S-269S
75. Harpole, D.H. / Herndon, J.E. / Young, W.G. / Wolfe, W.G. / Sabiston, D.C. (1995): Stage I nonsmall cell lung cancer. A multivariate analysis of treatment methods and patterns of recurrence. *Cancer* 76: 787-796
76. Hatzakis, K.D. / Froudarakis, M.E. / Bouros, D. / Tzanakis, N. / Karkavitsas, N. / Siafakas, N.M. (2002): Prognostic value of serum tumor markers in patients with lung cancer. *Respiration* 69 (1): 25-29
77. Hermanek, P. / Sobin, L.H. (eds.) (1992): International Union Against Cancer (UICC): TNM classification of malignant tumors - 4th ed., 2nd revision: Lung and pleural tumors. Berlin, Springer: 74-80

78. Holmes, E.C. (1987): Treatment of stage II lung cancer (T1 N1 and T2 N1). *Surg Clin North America* 67 (5): 945-949
79. Houtte, P. van (1980): Postoperative radiation therapy in lung cancer: A controlled trial after resection of curative design. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 6: 983-986
80. Ichinose Y. / Tsuchiya, R. / Koike, T. / Kuwahara, O. / Nakagawa, K. / Yamato, Y. / Kobayashi, K. / Watanabe, Y. / Kase, M. / Yokoi, K. (2001): Prognosis of resected non-small cell lung cancer patients with carcinomatous pleuritis of minimal disease. *Lung Cancer* 32: 55-60
81. Ichinose, Y. / Kato, H. / Koike, T. / Tsuchiya, R. / Fujisawa, T. / Shimizu, N. / Watanabe, Y. / Mitsudomi, T. (2001): Overall survival and local recurrence of 406 completely resected stage IIIa-N2 non-small cell lung cancer patients: questionnaire survey of the Japan Clinical Oncology Group to plan for clinical trials. *Lung Cancer* 34(1): 29-36
82. Ihde, D. / Ball, D. / Arriagada, R. / Barthelemy, N. / Benner, S. / Bonner, J. / Bureau, G. (1994): Postoperative adjuvant therapy for non-small cell lung cancer: a consensus report. *Lung Cancer* 11 (3): S15-S17
83. Inoue, A. / Kunitoh, H. / Sekine, I. / Sumi, M. / Tokuuye, K. / Saijo, N.: Radiation pneumonitis in lung cancer patients (2001): A retrospective study of risk factors and the long-term prognosis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 49 (3): 649-655
84. Israel, L. / Bonadonna, G. / Sylvester, R. and members of the EORTC Lung Cancer Group (1979): Controlled study with adjuvant radiotherapy, chemotherapy, immunotherapy and chemoimmunotherapy in operable squamous carcinoma of the lung. *Lung Cancer: Progress in therapeutic research*. Edited by Muggia, F. and Rozencweig, M. Raven Press, New York
85. Izbicke, J.R./ Thetter, O. / Habekost, M. / Karg, O. / Passlick, B. / Kuboschok, B. / Busch, C. (1994): Radical systematic mediastinal lymphadenectomy in non-small cell lung cancer: A randomized trial. *Brit J Surg* 81: 229-235

86. Jazieh, A.R. / Hussain, M. / Howington, J.A. / Spencer, H.J. / Husain, M. / Grismer, J.T. / Read, R.C. (2000): Prognostic factors in patients with surgically resected stages I and II non-small cell cancer. *Ann Thorac Surg* 70: 1168-1171
87. Jeremic, B. / Shibamoto, Y. / Acimovic, L. / Milisavljevic, S. (1999): Hyperfractionated radiotherapy for clinical stage II nonsmall cell lung cancer. *Radiotherapy and Oncology* 51: 141-145
88. Junker, K. / Langner, K. / Klinke, F. / Bosse, U. / Thomas, M. (2001): Grading of tumor regression in non-small cell lung cancer. Morphology and prognosis. *Chest* 120 (5): 1584-1591
89. Karnak, D. / Ulubay, G. / Kayacan, O. / Beder, S. / Ibis, E. / Oflaz, G. (2001): Evaluation of Cyfra 21-1: A potential tumor marker for non-small cell lung carcinomas. *Lung* 179: 57-65
90. Kiricuta, I.C. (2001): Selection and delineation of lymph node target volume for lung cancer conformal radiotherapy. *Strahlenther Onkol* 177 (8): 410-423
91. Kirsh, M.V. / Rotman, H. / Argenta, L. / Bove, E. / Cimmino, V. / Tashian, J. (1976): Carcinoma of the lung: Results of treatment over ten years. *The Annals of Thoracic Surgery* 21 (5): 371-377
92. Kirsh, M.M. / Sloan, H. (1982): Mediastinal metastasis in bronchogenic carcinoma: Influence of postoperative irradiation, cell type and location. *The Ann Thorac Surg* 33 (5): 459-463
93. Klastersky, J. / Feld, R. / Kleisbauer, J.P. / Rocmans, P. (1989): Treatment of N2 non-small cell lung cancer (NSCLC). *Chest* 96 (1): 83S-85S
94. Ko, J.P. / Drucker, E.A. / Shepard, J.A. / Mountain, C.F. / Dresler, C. / Sabloff, B. / McLoud T.C. (2000): CT depiction of regional nodal stations for lung cancer staging. *Am J Roentgenol*. 174 (3): 775-782

95. Komaki, R. / Milas, L. / Ro, J.Y. / Fujii, T. / Perkins, P. / Allen, P. / Sikes, C.R. / Mountain, C.F. / Ordonez, N.G. (1998): Prognostic biomarker study in pathologically staged N1 non-small cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 40 (4): 787-796
96. Koppe, M.J. / Zoetmulder, F.A. / van Zandwijk, N. / Hart, A.A. / Baas, P. / Rutgers, E.J. (2001): The prognostic significance of a previous malignancy in operable non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 32: 47-53
97. Korst, R.J. / Ginsberg, R.J. (2001): Appropriate surgical treatment of resectable non-small cell lung cancer. *World J Surg* 25: 184-188
98. Kurishima, K. / Satoh, H. / Ishikawa, H. / Yamashita, Y.T. / Ohtsuka, M. / Sekizawa, K. (2001): Lung cancer patients with cardio- and cerebrovascular diseases. *Oncol Rep* 8(6):1251-1253
99. Kotoulas, C. / Lazopoulos, G. / Foroulis, C. / Konstantinou, M. / Tomos, P. / Lioulis, A. (2001): Wedge resection of the bronchus : an alternative bronchoplastic technique for preservation of lung tissue. *Eur J. Cardiovasc Surg* 20: 679-683
100. Lad, T. / Rubinstein, L. / Sadeghi, A. from The Lung Cancer Study Group (1988): The benefit of adjuvant treatment for resected locally advanced non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 6 (1): 9-17
101. Lafitte, J.J. / Ribet, M.E. / Prevost, B.M. (1996): Postresection Irradiation for T2 N0 M0 Non-Small-cell Carcinoma: A prospective, randomised study. *The Society of Thoracic Surgeons* 62: 830-834
102. Lam, W.K. (1998): Management of non-small cell lung cancer according to staging – an update. *Respirology* 3: 51-54
103. Langendijk, J.A. / Aaronson, N.K. / de Jong, J.M. / ten Velde, G.P. / Muller, M.J. / Lamers, R.J. / Slotman, B.J. / Wouters, E.F. (2001): Prospective study on quality of life before and after radical radiotherapy in non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 19 (8): 2123-2133

104. Lee, J.S. / Komaki, R. / Fossella, F.V. / Glisson, B.S. / Hong, W.K. / Cox, J.D. (1998): A pilot trial of hyperfractionated thoracic radiation therapy and concurrent cisplatin and oral etoposide for locally advanced or inoperable non-small cell lung cancer: a 5-Year follow up report. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 42 (3): 479-86
105. Lee, J.H. / Machtay, M. / Kaiser, L.R. / Friedberg, J.S. (1999): Non-small cell lung cancer: Prognostic factors in patients treated with surgery and postoperative radiation therapy. *Radiology* 213: 845-852
106. Lieven, H. von / Burkhardt, E. (2001): Postoperative radiotherapy of NSCLC – Outcome after 3-D treatment planning. *Strahlenther Onkol* 177 (6): 302-30
107. Logan, D.M. / Lochrin, C.A. / Darling, G. / Eady, A. / Newmann, T.E. / Evans, W.K. (1997): Adjuvant radiotherapy and chemotherapy for stage II or III A non-small cell lung cancer after complete resection. Provincial Lung Cancer Disease Site Group. *Cancer Prev Control* 1 (5): 366-378
108. Lonardi, F. / Coeli, M. / Pavanato, G. / Adami, F. / Gioga, G. / Campostrini, F. V: Radiotherapy for non-small cell lung cancer in patients aged 75 and over: safety, effectiveness and possible impact on survival. *Lung Cancer* 28: 43-50
109. Lung Cancer Study Group (1997): Effects of postoperative mediastinal radiation on completely resected stage II and stage III epidermoid cancer of the lung. *The New England Journal Of Medicine* 315 (22): 1377-1381
110. Machtay, M. / Seiferheld W. / Komaki, R. / Cox, J.D. / Sause, W.T. / Byhardt, R. (1997): Is prolonged survival possible for patients with supraclavicular lymph node metastases in non-small cell lung cancer treated with chemoradiotherapy?: Analysis of the Radiation Therapy Oncology Group experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 44 (4): 847-53

111. Mac Manus, M.P. / Wada, M. / Matthews, J.P. / Ball, D.L. (2000): Characteristics of 49 patients who survived for 5 years following radical radiation therapy for non-small cell lung cancer: The potential for cure. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 46 (1): 63-69
112. Maeda, T. / Ueoka, H. / Tabata, M. / Kiura, K. / Shibayama, T. / Gemba, K. / Takigawa, N. / Hiraki, A. (2000): Prognostic factors in advanced non-small cell lung cancer: elevated serum levels of neuron specific enolase indicate poor prognosis. *Jpn J Clin Oncol* 30 (12): 534-41
113. Magnussen, H. / Kanzow, G. (1998): Tumorerkrankungen der Lunge. In: Schettler, G. / Greten, H.: *Innere Medizin*. 9. Auflage, Stuttgart, New York, Georg Thieme Verlag, 503-510
114. Maguire, P.D. / Sibley, G.S. / Zhou, S.M. / Jamieson, T.A. / Light, K.L. / Antoine, P.A. / Herndon, J.E. II / Anscher, M.S. / Marks, L.B. (1999): Clinical and dosimetric predictors of radiation-induced esophageal toxicity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 45 (1): 97-103
115. Maguire, P.D. / Marks, L.B. / Sibley, G.S. / Herndon, J.E. II / Clough, R.W. / Light, K.L. / Hernando, M.L. / Antoine, P.A. / Anscher, M.S. (2001): 73.6 Gy and beyond: Hyperfractionated, accelerated radiotherapy for non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 19 (3): 705-711
116. Makimoto T. / Tsuchiya, S. / Hayakawa, K. / Saitoh, R. / Mori, M. (1999): Risk factors for severe radiation pneumonitis in lung cancer. *Jpn J Clin Oncol* 29 (4): 192-197
117. Martel, M.K. / Ten Haken, R.K. / Hazuka, M.B. / Turrisi, A.T. / Fraass, B.A. / Lichter, A.S. (1994): Dose-volume histogram and 3-D treatment planning evaluation of patients with pneumonitis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 28 (3): 575-581
118. Mayer, R. / Smolle-Jüttner, F.M. / Szolar, D. / Stücklschweiger, G.F. / Quehenberger, F. / Friehs, G. / Hackl, A. (1997): Postoperative radiotherapy in radically resected non-small cell lung cancer. *Chest* 112 (4): 954-959

119. Mehta, M. / Scrimger, R. / Mackie, R. / Paliwal, B. / Chappell, R. / Fowler, J. (2001): A new approach to dose escalation in non-small cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 49 (1): 23-33
120. Mei, W. / Xianzhi, G. / Weibo, Y. / Zongyi, Y. / Zhixian, Z. /Yanjun, M. (1994): Randomised trial of postoperative irradiation after surgery for non-small cell lung carcinoma (abstract). *Lung cancer* 10: 388-389
121. Miller, D.L. / McManus, K.G. / Allen, M.S. / Ilstrup, D.M. / Deschamps, C. / Trastek, V.F. / Daly, R.C. / Pairolero, P.C. (1994): Results of surgical resection in patients with non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 57: 1095-1101
122. Miyamoto, T. / Yamamoto, N. / Nishimura, H. / Tujii, H. / Yamaguchi, Y. (1999): Heavy ion therapy for non-small cell lung cancer. *Nippon Geka Gakkai Zasshi* 100 (11) : 729-734
123. Moores, D.W. / McKneally, M.F. (1987): Treatment of stage I lung cancer (T1 N0 M0, T2 N0 M0). *Surg Clin North Am* 67 (5): 937-943
124. Mornex, F. / Loubeyre, P. / Giraud, P. / Chapet, O. / van Houtte, P. / Bonnette, P. / Sentenac, I. (2001): Gross tumor volume and clinical target volume in radiotherapy: Lung cancer. *Cancer Radiother* 5(5): 659-70
125. Mountain, C.F. (1986): A new international staging system for lung cancer. *Chest* 89 (4): 225S-233S
126. Mountain, C.F. (1994): Surgery for stage IIIa N2 non-small cell lung cancer. *Cancer* 73 (10): 2589-2598
127. Mountain, C.F. (1995): New prognostic factors in lung cancer. *Biologic prophets of cancer cell aggression*. *Chest* 108 (1): 246-254

128. Mountain, C.F. (1996): Lung cancer staging: 1997 revisions. 2nd International Congress on Lung Cancer, Crete / Greece, edited by Monduzzi, Bologna / Italy: 11-13
129. Mountain, C.F. (1997): Revisions in the International system for staging lung cancer. *Chest* 111 (6): 1710-1717
130. Mountain, C.F. / Dresler, C.M. (1997): Regional lymph node classification for lung cancer staging. *Chest* 111 (6): 1718-1723
131. Mountain, C.F. (2001): The international system for Staging lung cancer. *Semin Surg Oncol* 18: 106-115
132. Müller, K.M. / Brockmann, M. (1997): Tumoren der Lunge. In: Böcker / Denk / Heitz: *Pathologie*. München, Wien, Baltimore, Urban & Schwarzenberg,: 559-567
133. Munroe, A.J. (1998): What now for postoperative radiotherapy for lung cancer? (Commentary) *The Lancet* 352: 250-251
134. Nakahashi, H. / Yasumoto, K. / Ishida, T. / Nagashima, A. / Nishino, T. / Oka, T. (1988): Results of patients with T3 non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 46: 178-181
135. Nesbitt, J.C. / Putnam, J.B. / Walsh, G.L. / Roth, J.A. / Mountain, C.F. (1995): Survival in early stage non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 60: 466-472
136. Niklinski, J. / Niklinska, W. / Laudanski, J. / Chyczewska, E. / Chyczewski, L. (2001): Prognostic molecular markers in non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 34 Suppl 2: S53-8
137. Non-small Cell Lung Cancer Collaborative Group (1995): Chemotherapy in non-small cell lung cancer: a meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomised clinical trials. *BMJ* 311: 899-909

138. Novello, S. / Chevalier, T.L. (2002): Use of chemoradiotherapy in locally advanced non-small cell lung cancer. *Eur J Cancer* 38: 292- 299
139. Obrer, A.A. / Diaz, E.M. / Alonso, D.P. / Mira, F.R. / Juan, A.C. / Gil, M.G. (2001): Surgical treatment of non-small cell lung cancer with mediastinal node invasion. A retrospective study. *Arch Bronconeumol* 37: 121-126
140. Orłowski, T.M. / Szczesny, T.J. (2001): Surgical treatment of stage III non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 34 Suppl 2: S137-43
141. Paesmans, M. / Sculier, J.P. / Libert, P. / Bureau, G. / Dabouis, J. / Thiriaux, J.M. (1995): Prognostic factors for survival in advanced non-small cell lung cancer: Univariate and multivariate analyses including recursive partitioning and amalgamation algorithms in 1.052 patients. *J Clin Oncol* 13 (5): 1221-1230
142. Pagel, J. / Mohorn, M. / Kloetzer, K.-H. / Fleck, M. / Wendt, T.G. (1998): Inhalative versus systemische Pneumonitisprophylaxe bei Thoraxbestrahlungen. *Strahlenther Onkol* 174 (1): 25-29
143. Parker, S.L. / Tong, T. / Bolden, S. / Wingo, P.A. (1997): Cancer statistics 1997. *CA Cancer J Clin* 47: 5-27
144. Pater, J.L. / Loeb, M. (1982): Nonanatomic prognostic factors in carcinoma of the lung: A multivariate analysis. *Cancer* 50 (2): 326-331
145. Paterson, R. / Russel, M. H. (1962): Value of postoperative radiotherapy. in *Clinical trials in malignant disease: Part IV – Lung Cancer*. Clinical radiology: 141-144
146. Patterson, G.A. / Ilves, R. / Ginsberg, R.J. / Cooper, J.D. / Todd, T.R. / Pearson, F.G. (1982): The value of adjuvant radiotherapy in pulmonary and chest wall resection for bronchogenic carcinoma. *Ann Thorac Surg* 34: 692-697

147. Patz, E.F. / Rossi, S. / Harpole, D.H. / Herndon, J.E. / Goodman, P.C. (2000): Correlation of tumor size and survival in patients with stage IA nonsmall cell lung cancer. *Chest* 117: 1568-1571
148. Philips, P. / Rocmans, P. / Vanderhoeft, P. / van Houtte, P. (1993): Postoperative radiotherapy after pneumectomy: Impact of modern treatment facilities. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 27: 525-529
149. Picardo, A.L. / Diez, M. / Torres, A. / Maestro, M. / Ortega, D. / Hernando, F. / Gomez, A. (1996): Analysis of the prognostic significance of cytosolic determination of CA 125 tumor-associated antigen, carcinoembryonic antigen, and squamous cell carcinoma antigen in patients with non-small cell lung carcinoma. *Cancer* 77: 1066-1072
150. Pignon, T. / Gregor, A. / Koning, C.S. / Roussel, A. / van Glabbeke, M. / Scalliet, P. (1998): Age has no impact on acute and late toxicity of curative thoracic radiotherapy. *Radiotherapy and Oncology* 46: 239-248
151. PORT Meta-analysis Trialists Group (1998): Postoperative radiotherapy in non-small cell lung cancer: Systematic review and meta-analysis of individual patient data from nine randomised controlled trials. *The Lancet* 352: 257-263
152. Pujol, J.L. / Boher, J.M. / Grenier, J. / Quantin, X. (2001): Cyfra 21-1, neuron specific enolase and prognosis of non-small cell lung cancer: prospective study in 621 patients. *Lung Cancer* 31: 221-231
153. Quddus, A.M. / Kerr, G.R. / Price, A. / Gregor, A. (2001): Long-term survival in patients with non-small cell lung cancer treated with palliative radiotherapy. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 13(2): 95-8
154. Rapellino, M. / Piantino, P. / Pecchio, F. / Ruffini, E. / Cavallo, A. / Scappaticci, E. / Baldi, S. / Ciocia, E. / Pivetti, S. (1994): Disappearance curves of tumor markers after radical surgery. *Int J Biol Markers* 9 (1): 33-37

155. Rechnitzer, S. / Bülzebruck, H. / Ebert, W. / Drings, P. (1998): Pretreatment prognostic factors for survival in Non-small cell lung cancer: A multivariate analysis of 229 patients. *Onkologie* 21: 204-210
156. Reeve, J.G. (1991): Clinical and biological relevance of lung tumour markers. *Diagn Oncol* 1: 305-315
157. Reinmuth, N. / Brandt, B. / Semik, M. / Kunze, W.P. / Achatzy, R. / Scheld, H.H. / Broermann, P. / Berdel, W.E. / Macha, H.N. / Thomas, M. (2002): Prognostic impact of CYFRA 21-1 and other serum markers in completely resected non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 36 (3): 265-270
158. Richter, E. / Feyerabend, T. (1995): *Grundlagen der Strahlentherapie*, Berlin, Heidelberg, New York; Springer Verlag: 221-234
159. Rowell, N.P. / Williams, C.J. (2001): Radical radiotherapy for stage I/II non-small cell lung cancer in patients not sufficiently fit for or declining surgery (medically inoperable): a systematic review. *Thorax* 56 (8): 628-638
160. Rubin, P. / Ciccio, S. / Setisarn, B. (1970): The controversial status of radiation therapy in lung cancer. *Proceedings of the 6th National Cancer Conference*: 855-865, Lippincott, Philadelphia
161. Rube, C. (1996): Randomisierter Vergleich der alleinigen adjuvanten Strahlentherapie mit der sequentiellen Chemo- / Radiotherapie in der Behandlung des operierten nichtkleinzelligen Bronchialkarzinoms. *Strahlenther. Onkol.* 172 (6): 345-346
162. Rusch, V.W. (1996): Surgical treatment of patients with N2 disease. *Seminars in Radiation Oncology* 6 (2): 76-85
163. Salazar, O.M. / McDonald, S. / van Houtte, P. / Yuang-Chi Chang, A. / Feins, R.H. / Anderson, T.A. (1993): Lung Cancer. in: *Clinical Oncology: A multidisciplinary approach for physicians and students*. 7th edition: 645-665, edited by Rubin, P., W.B. Saunders Company

164. Samet, J.M. (1993): The epidemiology of lung cancer. *Chest* 103 (1): 20S-29S
165. Saunders, M. / Dische, S. / Barrett, A. / Harvey, A. / Griffiths, G. / Parmar, M. (1999): Continuous, hyperfractionated, accelerated radiotherapy (CHART) versus conventional radiotherapy in nonsmall cell lung cancer: mature data from the randomized multicentre trial. *Radiotherapy and Oncology* 52: 137-148
166. Sawyer, T.E./ Bonner, J.A. / Gould, P.M. / Foote, R.L. / Deschamps, C. / Trastek, V.F. (1997): The impact of surgical adjuvant thoracic radiation therapy for patients with nonsmall cell lung carcinoma with ipsilateral mediastinal lymph node involvement. *Cancer* 80: 1399-1408
167. Sawyer, T.E./ Bonner, J.A. / Gould, P.M. / Foote, R.L. / Deschamps, C. / Trastek, V.F. (1997): Effectiveness of postoperative irradiation in stage IIIa nonsmall cell lung cancer according to regression tree analyses of recurrence risks. *Ann Thorac Surg* 64: 1402-1408
168. Sawyer, T.E. / Bonner, J.A. / Gould, P.M. / Garces, Y.I. / Foote, R.L. / Lange, C.M. (1999): Predictors of subclinical nodal involvement in clinical stages I and II nonsmall cell lung cancer: implications in the inoperable and three-dimensional dose-escalation settings. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 43: 965-970
169. Sawyer, T.E. / Bonner, J.A. / Gould, P.M. / Deschamps, C. / Lange, C.M. (1999): Patients with stage I nonsmall cell lung carcinoma at postoperative risk for local recurrence, distant metastasis and death: implications related to the design of clinical trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 45: 315-321
170. Sawyer, T.E./ Bonner, J.A. / Gould, P.M. / Foote, R.L. / Deschamps, C. / Lange, C.M. (1999): Factors predicting pattern of recurrence after resection of N1 nonsmall cell lung carcinoma. *Ann Thorac Surg* 68: 1171-1176
171. Sawyer, T.E./ Bonner, J.A. (2000): Postoperative irradiation in nonsmall cell lung cancer. *Seminars in Radiation Oncology* 10 (4): 280-288

172. Scagliotti, G.V. / Masiero, P. / Pozzi, E. (1995): Biological prognostic factors in non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 12 (1): S13-S15
173. Schalhorn, A. (1997): Empfehlungen zu Diagnostik, Therapie und Nachsorge: Tumoren der Lunge und des Mediastinums. 4. Auflage, Tumorzentrum München
174. Schalhorn, A. / Sunder-Plassmann, L. (1994): Bronchialkarzinome. in: Internistische Onkologie. Hrsg.: Wilmanns, W. / Huhn, D. / Wilms, K.; Georg Thieme Verlag Stuttgart: 490-507
175. Schil, P.E. van (2001): Surgery for non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 34 Suppl 2: S127-32
176. Schiller, J.H. / Adak, S. / Feins, R.H. / Keller, S.M. / Fry, W.A. / Livingston, R.B. / Hammond, M.E. / Wolf, B. / Sabatini, L. / Jett, J. / Kohman, L. / Johnson, D.H. (2001): Lack of prognostic significance of p53 and K-ras mutations in primary resected non-small cell lung cancer on E 4592: A laboratory ancillary study on an Eastern Cooperative Oncology Group Prospective randomised trial of postoperative adjuvant therapy. *J Clin Oncol* 19 (2): 448-457
177. Schinkel, C. / Dienemann, H. / Reinmiedl, J. / Hoffmann, H. / Müller, C. / Schildberg, F.W. (1999): Verteilungsmuster und Befall regionärer Lymphknoten bei nichtkleinzelligem Bronchialkarzinom. *Der Chirurg* 70: 179-183
178. Schinkel, C. / Müller, C. / Reinmiedl, J. / Fürst, H. (2000): Morbidity and survival after bronchoplastic surgery for non-small cell lung cancer. *J Cardiovasc Surg* 41: 637-640
179. Schraube, P. / Spahn, U. / Oetzel, D. / Wannenmacher, M. (2000): Effekt der 3D- gegenüber der 2D-Bestrahlungsplanung innerhalb eines konventionellen Therapieschemas fortgeschrittener Bronchialkarzinome. *Strahlenther Onkol* 176 (1): 32-39

180. Seegenschmiedt, M.H. / Haase, W. / Schnabel, K. / Müller, R.P. für die Deutsche Gesellschaft der Radioonkologie Ausschuss „Qualitätssicherung in der Radioonkologie“: Common Toxicity Criteria (CTC) (1997): Klassifikation von akuten Nebenwirkungen.
181. Silverberg, E. / Boring, C.C. / Squires, T.S. (1990): Cancer statistics, 1990. CA Cancer J Clin 40 (1): 9-26
182. Smolle-Jüttner, F.M. / Mayer, R. / Pinter, H. / Stücklschweiger, G. / Kapp, K.S. / Gabor, S. / Ratzenhofer, B. / Hackl, A. / Friehs, G. (1996): „Adjuvant“ external radiation of the mediastinum in radically resected non-small cell lung cancer. Eur J Cardio-Thorac Surg 10: 947-951
183. Smythe, W.R. (2001): Treatment of stage I and II non-small cell lung cancer. Cancer Control 8 (4): 318-325
184. Sörnsen de Koste, J. van / Voet, P. / Dirkx, M. / van Meerbeeck, J. / Senan, S. for Rotterdam Oncological Thoracic Study Group (2001): An evaluation of two techniques for beam intensity modulation in patients irradiated for stage III non-small cell lung cancer. Lung Cancer 32: 145-153
185. Sorensen, J.B. / Badsberg, J.H. (1990): Prognostic factors in resected stages I and II adenocarcinoma of the lung. A multivariate regression analysis of 137 consecutive patients. J Thorac Cardiovasc Surg 99 (2): 218-226
186. Sorensen, J.B. (1992): Prognosis and prognostic factors in adenocarcinoma of the lung. Danish Medical Bulletin 39 (5): 453-463
187. Souquet, P.J. / Chauvin, F. / Boissel, J.P. / Cellerino, R. / Cormier, Y. / Ganz, P.A. (1993): Polychemotherapy in advanced non-small cell lung cancer: A meta-analysis. The Lancet 342: 19-21
188. Steels, E. / Paesmans, M. / Berghmans, T. / Branle, F. / Lemaitre, F. / Mascaux, C. / Meert, A.P. / Vallot, F. / Lafitte, J.J. / Sculier, J.P. (2001): Role of p53 as a prognostic

factor for survival in lung cancer: a systematic review of the literature with a meta-analysis. *Eur Respir J* 18: 705-719

189. Stenbygaard, L.A. / Sorensen, J.B. / Olsen, J.E. (1995): Metastatic pattern in adenocarcinoma of the lung: An autopsy study from a cohort of 137 consecutive patients with complete resections. *J Thorac Cardiovasc Surg* 110 (4): 1130-1135
190. Stephens, R.J. / Girling, D.J. / Bleehen, N.M. (1996): The role of postoperative radiotherapy in non-small-cell lung cancer: a multicentre randomised trial in patients with pathologically staged T1-2, N1-2, M0 disease. *British Journal of Cancer* 74: 632-639
191. Strauss, G.M. / Skarin, A.T. (1994): Use of tumor markers in lung cancer. *Haematol Oncol Clin North Am* 8 (3): 507-532
192. Sunder- Plassmann, L. (1998): Thorax, Lunge, Mediastinum. In: Sievert, J.R.: *Chirurgie*. 6. Auflage, Berlin, Heidelberg, New York, Springer Verlag, 321-332
193. Sunyach, M.P. / Falchero, L. / Pommier P. / Perol M. / Arpin, D. / Vincent, M. / Boutry, D. / Rebatu, P. / Ginestet, C. / Martel-Lafay, I. / Perol, D. / Carrie, C. (2000): Prospective evaluation of early lung toxicity following three-dimensional conformal radiation therapy in non-small cell lung cancer: preliminary results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 48 (2): 459-463
194. Sweeney, C.J. / Sandler, A.B. (1998): Treatment of advanced (stages III and IV) non-small cell lung cancer. *Curr Probl Cancer* 22 (2): 85-132
195. Tanaka, F. / Yanagihara, K. Otake, Y. / Yamada, T. / Shoji, T. / Miyahara, R. / Inui, K. / Wada, H. (2001): Prognostic factors in patients with resected pathologic (p-) T1-2 N1 M0 non-small cell lung cancer (NSCLC). *Eur J Cardiovasc Surg* 19: 555-561
196. Thomas, P.A. (1994): Role of mediastinal staging of lung cancer. *Chest* 106 (6): 331S-333S

197. Vassilakopoulos, T. / Troupis, T. / Sotiropoulou, C. / Zacharatos, P. / Katsaounou, P. / Parthenis, D. / Noussia, O. / Troupis, G. / Papiris, S. / Kittas, C. / Roussos, C. (2001): Diagnostic and prognostic significance of squamous cell carcinoma antigen in non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 32(2): 137-44
198. Vialett, J. / Minna, J.D. (2001): Dominant oncogenes and tumor suppressor genes in the pathogenesis of lung cancer. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2: 225-232
199. Wagner, H. (1996): Radiotherapeutic management of stage I and II lung cancer. In: *Lung cancer: Principles and practice*, edited by Pass, H.I. / Mitchell, J.B. / Johnson, D.H. / Turrisi, A.; Lippincott-Raven, Philadelphia
200. Wagner, H. (2000): Postoperative adjuvant therapy for patients with resected non-small cell lung cancer: Still controversial after all these years. *Chest* 117 (4): 111S-118S
201. Waller, D.A. (2001): Surgery for non-small cell lung cancer-new trends. *Lung Cancer* 34 Suppl 2: S133-136
202. Walsh, G.L. / O'Connor, M. / Willis, K.M. / Milas, M. / Wong, R.S. / Nesbitt, J.C. (1995): Is follow up of lung cancer patients after resection medically indicated and cost-effective? *The Society of Thoracic Surgeons*: 1563-1572
203. Wannenmacher, M. / Kimmig, B. / Vogel, D. (1990): Strahlentherapie des Bronchialkarzinoms. *Chirurg* 61: 565-570
204. Weitberg, A.B. / Liu, L. / Yashar, J. / Glicksman, A.S. (2001): Twelve-year follow-up of trimodality therapy for stage IIIA non-small cell lung cancer. *J Exp Clin Cancer Res* 20 (3): 335-40
205. Weisenburger, T.H. (1994): Effects of postoperative mediastinal radiation on completely resected stage II and stage III epidermoid cancer of the lung. *Chest* 106: 297S-301S

206. Williams, D.E. / Pairolero, P.C. / Davis, C.S. / Bernatz, P.E. / Payne, W.S. / Taylor, W.F. (1981): Survival of patients surgically treated for stage I lung cancer. J Thorac Cardiovasc Surg 82 (1): 70-76

207. World Health Organization (1981): Histological typing of lung tumours. Tumori 67: 253-272

208. Würschmidt, F. / Bünemann, H. / Ehnert, M. / Heilmann, H.P. (1997): Is the time interval between surgery and radiotherapy important in operable non-small cell lung cancer? A retrospective analysis of 340 cases. Int J Radiat Oncol Biol Phys 39 (3): 553-559

209. Yoshimasu, T. / Miyoshi, S. / Maebeya, S. / Suzuma, T. / Bessho, T. / Hirai, I. / Tanino, H. / Arimoto, J. / Naito, Y. (1997): Analysis of the early postoperative serum carcinoembryonic antigen time-course as a prognostic tool for bronchogenic carcinoma. Cancer 79 (8): 1533-40

210. Zandwijk, N. van / Mooi, W.J. / Rodenhuis, S. (1995): Prognostic factors in NSCLC. Recent experiences. Lung Cancer 12 (1): S27-S33

211. Zhang, H.X. / Yin, W.B. / Zhang, Z.Y. / Wang, M. / Chen, D.F. / Gu, X.Z. (1989): Curative radiotherapy of early operable non-small cell lung cancer. Radiotherapy and Oncology 14: 89-94

8. Tabellenverzeichnis

- 1 Histologische Einteilung der Bronchialkarzinome
- 2 TNM-Klassifikation der Bronchialkarzinome
- 3 Stadieneinteilung nach Mountain (1997)
- 4 Randomisierte Studien OP versus OP + RT
- 5 Multidisziplinäres Vorgehen beim NSCLC außerhalb von Studien
- 6 Tumorgöße und Resektionsstatus
- 7 Klassifikation ausgewählter akuter Nebenwirkungen nach CTC

- 8 Nachsorgeschema bei Patienten mit nichtkleinzelligem Bronchialkarzinom
- 9 Eigenschaften der Patienten
- 10 Verteilung von Tumorgröße und Resektionsstatus für die Tumorstadien N0-N2
- 11 Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom Grading
- 12 Stadienverteilung und Resektionsstatus für die Operationsverfahren Lobektomie und Pneumektomie
- 13 Stadienverteilung für die Gesamtdosen 45/46 Gy und 50 Gy
- 14 Stadienverteilung für die Strahlenquellen Kobalt 60 und Linearbeschleuniger
- 15 Gesamtüberleben in Abhängigkeit von der Zeitdauer zwischen Operation und Strahlentherapie
- 16 Charakterisierung der TPA-positiven Patienten
- 17 Charakterisierung der CEA-positiven Patienten
- 18 Überleben in Abhängigkeit von Tumormarkern
- 19 Überlebenszeiten, Lokalrezidiv und Fernmetastasierung nach postoperativer Strahlentherapie in der Literatur
- 20 Lokalisation der Fernmetastasen
- 21 Gesamtüberleben in Abhängigkeit von Lymphknotenstatus und Therapie in der Literatur
- 22 5-Jahresüberlebensraten in Abhängigkeit vom UICC-Tumorstadium nach Operation und postoperativer Strahlentherapie in der Literatur
- 23 5-Jahresüberlebensraten in Abhängigkeit vom UICC-Tumorstadium nach alleiniger Operation in der Literatur
- 24 Gesamtüberleben in Abhängigkeit von der Tumorhistologie in der Literatur

- 25 5-Jahresüberlebensraten in Abhängigkeit vom histologischen Differenzierungsgrad in der Literatur
- 26 Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom Operationsverfahren in der Literatur
- 27 Prognostische Bedeutung von Tumormarkern in der Literatur
- 28 Nebenwirkungen der Radiotherapie in der Literatur

9. Abbildungsverzeichnis

- 1 Lymphknotenstationen nach UICC 1997

- 2 Beispiele für Bestrahlungsfelder in Abhängigkeit von der Lokalisation des Primärtumors
- 3 Altersverteilung der Patienten
- 4 Begleiterkrankungen
- 5 Häufigkeit der Symptome bei Diagnosestellung
- 6 UICC-Tumorstadien
- 7 Histologieverteilung (Männer)
- 8 Histologieverteilung (Frauen)
- 9 Histologieverteilung (Gesamt)
- 10 Operationsverfahren
- 11 Abstand zwischen Operation und Beginn der Strahlentherapie
- 12 Gesamtüberleben
- 13 Tumorspezifisches Überleben
- 14 Lokalrezidivfreies Überleben
- 15 Fernmetastasenfreies Überleben
- 16 Lokalisation und Häufigkeit der Fernmetastasen
- 17 Ereignisfreies Überleben
- 18 Gesamtüberleben in Abhängigkeit von der Symptomatik
- 19 Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom Tumorstadien
- 20 Gesamtüberleben in Abhängigkeit von der Tumorhistologie
- 21 Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom Differenzierungsgrad (Grading)
- 22 Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom Operationsverfahren
- 23 Rezidivfreies Überleben in Abhängigkeit vom Operationsverfahren
- 24 Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom Resektionsstatus
- 25 Rezidivfreies Überleben in Abhängigkeit vom Resektionsstatus
- 26 Gesamtüberleben in Abhängigkeit von der Gesamtdosis
- 27 Rezidivfreies Überleben in Abhängigkeit von der Gesamtdosis
- 28 Gesamtüberleben in Abhängigkeit von der Strahlenquelle
- 29 Rezidivfreies Überleben in Abhängigkeit von der Strahlenquelle
- 30 Gesamtüberleben in Abhängigkeit von der Zeitdauer zwischen Operation und Strahlentherapie
- 31 Akute Nebenwirkungen
- 32 Häufigkeit akuter Nebenwirkungen in Abhängigkeit von der Strahlenquelle

- 33 Häufigkeit akuter Nebenwirkungen in Abhängigkeit von der Gesamtbestrahlungsdosis
- 34 Häufigkeit akuter Nebenwirkungen in Abhängigkeit von der Größe des anterioren Bestrahlungsfeldes
- 35 FEV1 vor und nach Strahlentherapie
- 36 Isodosen für Kobalt 60 und Linearbeschleuniger

Danksagung

Herrn Prof. Dr. med. Th. Wendt, Direktor der Klinik für Radiologie / Abteilung für Strahlentherapie der Friedrich-Schiller-Universität Jena danke ich für die Annahme als Doktorandin und die freundliche Überlassung des Themas.

Mein besonderer Dank gilt Frau Dr. med. S. Liesenfeld, Oberärztin der Abteilung für Strahlentherapie der FSU Jena für die engagierte, kritische Begleitung, die vielen wertvollen Hinweise, die Durchsicht des Skriptes und nicht zuletzt für die moralische Unterstützung.

Weiterhin danke ich Herrn Dr. med. M. Schmücking, ehemaliger Oberarzt der Abteilung für Strahlentherapie der FSU Jena, der mich zum Beginn dieser Arbeit betreute, und mir insbesondere bei der Erfassung der Patientendaten behilflich war.

Für ihre freundliche Unterstützung und Zusammenarbeit möchte ich mich bei den Mitarbeitern des Archivs der Klinik für Radiologie und des Zentralarchivs der Friedrich-Schiller-Universität Jena herzlich bedanken.

Herrn Dr. R. Vollandt des Institutes für Medizinische Statistik, Informatik und Dokumentation der FSU Jena danke ich für die nützlichen Ratschläge zur Auswertung der Patientendaten.

Abschließend möchte ich mich ganz herzlich bei meinen Eltern, Freunden und Bekannten bedanken, die mir stets durch ihre moralische Unterstützung zur Seite standen.

Lebenslauf

Persönliche Daten

Name:	Jacob
Vorname:	Mandy
Geburtsdatum / -ort:	07.12.1976, Naumburg
Anschrift:	Burgstraße 44; 06618 Naumburg
Familienstand:	ledig / 1 Kind (weiblich, geboren 15.02.2002)

Schulbildung

09/1983 - 08/1991	Polytechnische Oberschule „Otto Grotewohl“ Naumburg
09/1991 - 06/1995	Lepsius-Gymnasium Naumburg; Abschluss: allgemeine Hochschulreife

Hochschulbildung

10/1995 -12/2001	Friedrich-Schiller-Universität Jena: Studiengang Medizin
08/1998	Erster Abschnitt der ärztlichen Prüfung
09/2000	Zweiter Abschnitt der ärztlichen Prüfung
10/2000	Dritter Abschnitt der ärztlichen Prüfung

Praktische Tätigkeit

10/2000 - 09/2001	Praktisches Jahr an der FSU Jena in den Kliniken für Pädiatrie, Chirurgie und Innere Medizin
-------------------	--

Derzeitige Tätigkeit

Seit 02/2002	Elternzeit
--------------	------------

Naumburg, 13.12.2002

Ehrenwörtliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass mir die Promotionsordnung der Medizinischen Fakultät der Friedrich-Schiller-Universität bekannt ist,

ich die Dissertation selbst angefertigt habe und alle von mir benutzten Hilfsmittel, persönlichen Mitteilungen und Quellen in meiner Arbeit angegeben sind,

mich folgende Personen bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskripts unterstützt haben:

Dr. med. S. Liesenfeld, Oberärztin der Abt. für Strahlentherapie der FSU Jena,

Dr. med. M. Schmücking, ehemaliger Oberarzt der Abt. für Strahlentherapie der FSU Jena,

Dr. R. Vollandt, Institut für Medizinische Statistik, Informatik und Dokumentation,

die Hilfe eines Promotionsberaters nicht in Anspruch genommen wurde und dass Dritte weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen von mir für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen,

dass ich die Dissertation noch nicht als Prüfungsarbeit für eine staatliche oder andere wissenschaftliche Prüfung eingereicht habe und

dass ich die gleiche, eine in wesentlichen Teilen ähnliche oder eine andere Abhandlung nicht bei einer anderen Hochschule als Dissertation eingereicht habe.

Naumburg, 13.12.2002